

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2003 年 4 月 24 日 (24.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/033506 A1

(51) 国際特許分類: C07F 5/02, A61K 31/69, A61P 1/04, 25/00, 29/00, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10450

(22) 国際出願日: 2002 年 10 月 8 日 (08.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願 2001-314731  
2001 年 10 月 12 日 (12.10.2001) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 杏林製薬株式会社 (KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台二丁目 5 番地 Tokyo (JP). 日清ファルマ株式会社 (NISSHIN PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒101-8441 東京都千代田区神田錦町一丁目 2 5 番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 佐藤 裕明 (SATO, Hiroaki) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡五丁目三番一号日清キョーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 上野 正弘 (UENO, Masahiro) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県入

間郡大井町鶴ヶ岡五丁目三番一号日清キョーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 橘陽二 (TACHIBANA, Yoji) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡五丁目三番一号日清ファルマ株式会社 総合研究所内 Saitama (JP). 中丸 幸一 (NAKAMARU, Koichi) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡五丁目三番一号日清キョーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 小島 僚太郎 (KOJIMA, Ryotaro) [JP/JP]; 〒356-8511 埼玉県入間郡大井町鶴ヶ岡五丁目三番一号日清キョーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP).

(74) 代理人: 高木 千嘉, 外 (TAKAGI, Chiyoshi et al.); 〒102-0083 東京都千代田区麹町一丁目 10 番地 麹町広洋ビル Tokyo (JP).

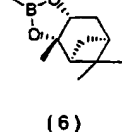
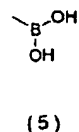
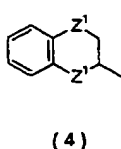
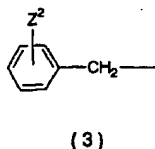
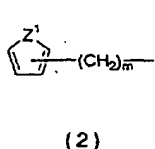
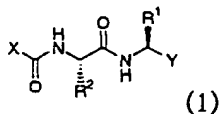
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

[続葉有]

(54) Title: AMINOBORANE ACID DERIVATIVE AND PROTEASOME INHIBITORY DRUG CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: アミノボラン酸誘導体およびそれを含有するプロテアソーム阻害薬



(57) Abstract: A novel aminoborane acid derivative represented by the general formula (1): (1) (wherein X is a group of the general formula (2), (3), or (4); (2) (3) (4) Y is the group of the formula (5) or (6); (5) (6) R<sup>1</sup> and R<sup>2</sup> are the same or different and each is C<sub>3-6</sub> alkyl or C<sub>1-6</sub> alkyl substituted by phenyl; Z<sup>1</sup> is oxygen or sulfur; Z<sup>2</sup> is hydrogen, methoxy, or halogeno; and m is 1 or 2), which has proteasome inhibitory activity. The compound having proteasome inhibitory activity is useful as an immunosuppressant, anti-inflammatory agent, antiallergic, remedy for autoimmune diseases, remedy for chronic inflammatory diseases such as inflammatory bowel diseases (ulcerative colitis and Crohn's disease), anti-cancer agent, or remedy for nerve degeneration diseases.

[続葉有]

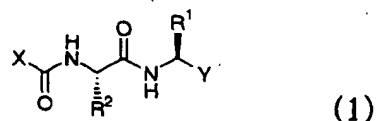


GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特

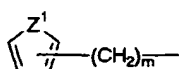
[続葉有]

(57) 要約:

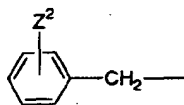
本発明によれば一般式 (1)



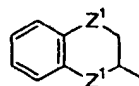
[式中、Xは一般式 (2)、(3)、または (4)]



(2)



(3)

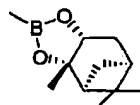


(4)

を有する基であり、Yは式 (5)、または式 (6)



(5)



(6)

を有する基であり、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、C 3～C 6 アルキル基またはフェニルC 1～C 6 アルキル基であり、 $Z^1$ は酸素原子または硫黄原子であり、 $Z^2$ は水素原子、メトキシ基、ハロゲンであり、 $m$ は1または2である]で表されるプロテアソーム阻害作用を有する新規なアミノボラン酸誘導体を得られる。プロテアソーム阻害作用を有する化合物は、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）などの慢性炎症性疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤として有用である。



許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

## アミノボラン酸誘導体およびそれを含有するプロテアソーム阻害薬

## 5 技術分野

本発明は、新規なアミノボラン酸誘導体およびそれを有効成分として含有するプロテアソーム阻害薬に関する。プロテアソーム阻害薬は免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤として有用である。

10

## 背景技術

プロテアソームは真核細胞の主として核や細胞質に存在するきわめて複雑な分子構造をした巨大な可溶性高分子タンパク質複合体であり、沈降係数 20 S の ATP 非依存型と沈降係数 26 S の ATP 依存型の 2 つの分子種として存在する。

- 15 20 S プロテアソームはそれ自身でキモトリプシン様活性やトリプシン様活性およびペプチジルグルタミルペプチド加水分解活性を有しており、短鎖のペプチドを分解することができる。26 S プロテアソームは触媒機能を有する 20 S プロテアソームに制御サブユニット複合体が結合して形成されており、ユビキチン化を受けたタンパク質をペプチドやアミノ酸に分解する（実験医学 15 巻、2056 頁、  
20 1997 年、Science vol. 268、533 頁、1995 年、Nature vol. 357、375 頁、1992 年）。また、精製した古細菌プロテアソームの触媒機構の研究から、プロテアソームがスレオニンプロテアーゼであることも判明している（Science vol. 268、579 頁、1995 年）。

- 25 プロテアソームの生理機能として、まず TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-2 等の炎症性サイトカインや ICAM-1、VCAM-1 等の接着分子の発現に重要な炎症性転写因子 NF- $\kappa$ B の活性化に重要な役割を担っている（Cell vol. 78、773 頁、1994 年、Cell vol. 80、529 頁、1995 年）。また、内在性抗原のプロセ

ッシング酵素としても機能しており、免疫応答においても重要な機能を果たしている。さらに細胞周期の制御にも関与し癌抑制タンパク質の分解や神経細胞のアポトーシスにも関与している (Nature vol. 349、132 頁、1991 年、Cell vol. 75、495 頁、1993 年、FEBS vol. 304、57 頁、1992 年、組織培養 22 巻、106 頁、  
5 1996 年、EMBO Journal vol. 15、3845 頁、1996 年)。

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）は下部消化管を中心とする慢性難治性の炎症性疾患である。炎症の増悪、軽減を繰り返すことを特徴とし、長期にわたって患者の生活の質に悪影響を及ぼす。疾患の原因は特定されていないが、  
10 遺伝的、環境的な素因に加え、何らかの切っ掛けにより腸粘膜の免疫破綻が起きると考えられている。薬物による根本的な治療法は現在まで存在しない。本疾患の詳細な病態についても未だ不明の点が多いが、活動期（炎症反応の増悪した時期）の患者組織には炎症性サイトカインや細胞接着分子などの産生亢進が認められ、これらによって炎症性細胞が炎症組織に浸潤し、炎症をさらに悪化、持続させるという悪循環に陥ると考えられている。炎症性サイトカインなど、炎症に関  
15 連する遺伝子の発現は、いくつかの転写因子によってコントロールされる。これらの転写因子のうち、最も良く知られているのがNF- $\kappa$ Bである。

炎症性腸疾患の患者組織では、活動期の炎症部位でNF- $\kappa$ Bの活性化が認められる。一方、活動期の非炎症部位や、緩解期（炎症反応の軽減化した時期）の組織ではほぼ正常範囲内にとどまっている (Gastroenterology vol. 115、357 頁、1998 年、Gut vol. 42、477 頁、1998 年)。すなわち、NF- $\kappa$ Bの活性化を阻害することにより、炎症を緩解状態に導く、あるいは緩解状態を維持することが可能と考えられる。  
20

炎症性腸疾患治療薬として現在汎用されているステロイド、5-アミノサリチル酸あるいはその誘導体がNF- $\kappa$ Bの活性化を抑制することが細胞を用いた研究により証明されているほか、患者組織においても薬物投与の効果とともに活性化  
25

NF- $\kappa$ Bの減少が認められている (Br J Pharmacol vol. 124、431 頁、1998 年、Am J Gastroenterol vol. 95、3452 頁、2000 年など)。

5      プロテアソーム阻害薬はプロテアソームの生理機能の一つであるNF- $\kappa$ Bの  
活性化を阻害することにより炎症性腸疾患に対し従来の薬物療法よりも強力な治  
療効果を発揮することが期待される。また、プロテアソームは細胞の増殖や免疫  
系の制御など様々な生命現象と深く関わっていることからその阻害薬は、臓器移  
10      植における拒絶反応などに有効な免疫抑制剤、あるいは慢性関節リウマチ、腎炎、  
全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患や喘息、皮膚炎などのアレルギー疾  
患の治療薬、癌さらには神経変性疾患治療薬として有効であるものと考えられる。

現在までに報告されているプロテアソーム阻害剤としてはラクタシスチン (J.  
Antibiotic vol. 40、113 頁、1991 年、タンパク質核酸酵素 41 巻、327 頁、  
1996 年、細胞工学 15 巻、929 頁、1996 年)、TMC-95 (特開平 11-  
15      29595) などの天然物や、ペプチドアルデヒド (W095/24914、J. Med. Chem.  
vol.38、2276 頁、1995 年、Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.6、287 頁、  
1996 年、特開平 10-36289、特開平 11-292833)、ペプチド性ケトアミドやケトア  
ルデヒド (Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.9、2603 頁、1999 年、  
Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.8、373 頁、1998 年)、ペプチド性エポキ  
20      シケトン (Tetrahedron Lett. vol.39、1343 頁、1996 年、特開平 11-124397、  
Chemistry & Biology vol.6、811 頁、1999 年、Bioorganic & Med. Chem. Lett.  
vol.9、2283 頁、1999 年、Bioorganic & Med. Chem. Lett. vol.9、3335 頁、  
1999 年)、ペプチドホウ酸 (W096/13266、Bioorganic & Med. Chem. Lett.  
vol.8、333 頁、1998 年) などが報告されている。

25

#### 発明の開示

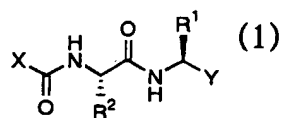
本発明は、プロテアソームを阻害する物質を提供することによって、副作用の  
少ない優れた免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、炎

症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）などの慢性炎症性疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤を提供することにある。

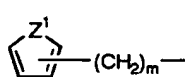
本発明者らは、プロテアソーム選択的阻害活性を有する化合物について鋭意研究を重ねた結果、新規なアミノボラン酸誘導体がプロテアソームを強力に阻害することを見出し本発明を完成させた。

プロテアソーム阻害作用を有するボラン酸誘導体としてはペプチドホウ酸（W096/13266）が知られているが、本発明のボラン酸誘導体は主としてアシル側鎖がチエニルメチル、2-（フリル）エチル、（クロロフェニル）メチル、（フルオロフェニル）メチル、（メトキシフェニル）メチル、1, 4-ベンゾジオキサンあるいは1, 4-ベンゾジチアン誘導体であることで新規化合物である。またアシル側鎖にチエニル基を持つボラン酸（W001/2424、特開平 2-91023、特開平 1-163185）、フェニルメチル基を持つボラン酸（W001/2424、W098/22496、W095/9634）が知られているが、本発明化合物とは部分構造が全く異なり、かつプロテアソーム阻害活性があることは報告されていない。

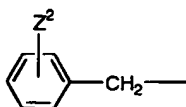
すなわち、本発明によれば、一般式（1）



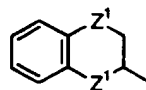
〔式中、Xは一般式（2）、（3）、または（4）〕



(2)



(3)

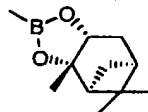


(4)

を有する基であり、Yは式(5)、または式(6)



(5)



(6)

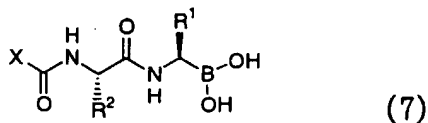
を有する基であり、 $R^1$ および $R^2$ は同一または異なって、C 3～C 6 アルキル基またはフェニルC 1～C 6 アルキル基であり、 $Z^1$ は酸素原子または硫黄原子であり、 $Z^2$ は水素原子、メトキシ基、ハロゲンであり、mは1または2である]で表  
10 される化合物またはその薬学的に許容しうる塩および水和物が提供される。

本発明の上記したアミノボラン酸誘導体の一般式(1)中の $R^1$ および $R^2$ の  
C 3～C 6 アルキル基としては、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソ  
ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ペンチル基、イソペンチル基、  
15 2-ペンチル基、3-ペンチル基、neo-ペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシ  
ル基等が挙げられ、フェニルC 1～C 6 アルキル基としては、ベンジル基、フェ  
ネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロ  
ピル基、1-フェニルプロピル基、1-フェニル-2-プロピル基、2-フェニ  
ル-2-プロピル基等が挙げられる。一般式(2)としては、2-チエニルメチル  
20 基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-  
(2-チエニル)エチル基、2-(3-チエニル)エチル基、2-(2-フリ  
ル)エチル基が挙げられる。一般式(3)としては、フェニルメチル基、2-クロ  
ロフェニルメチル基、3-クロロフェニルメチル基、4-クロロフェニルメチル  
基、2-フルオロフェニルメチル基、3-フルオロフェニルメチル基、4-フル  
25 オロフェニルメチル基、2-メトキシフェニルメチル基、3-メトキシフェニル  
メチル基、4-メトキシフェニルメチル基が挙げられる。一般式(3)のハロゲン  
としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。一般式  
(4)としては、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル基, 2,



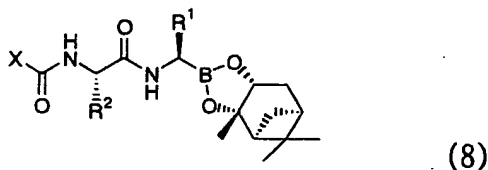
3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン-2-イル基が挙げられる。

本発明の一般式 (7)



[式中、X、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前述した意義を有する]

で示される化合物は、例えば、一般式 (8)



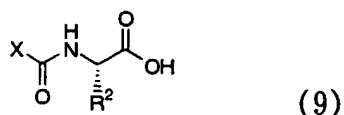
[式中、Xは一般式 (2)、(3)、または (4) を有する基であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、C 3~C 6 アルキル基またはフェニルC 1~C 6 アルキル基であり、Z<sup>1</sup>は酸素原子または硫黄原子であり、Z<sup>2</sup>は水素原子、メトキシ基、ハロゲンであり、mは1または2である] で表される化合物を過ヨウ素酸または過ヨウ素酸塩、例えば、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウム、Amberlyst® A - 26, periodate form (CAS 登録番号 39339 - 85 - 0 として登録されているイオン交換樹脂、Rohm and hass Co. の登録商標)、フェニルボラン酸とを反応させて得ることが出来る。

20 反応は、無溶媒、水または有機溶剤例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエ

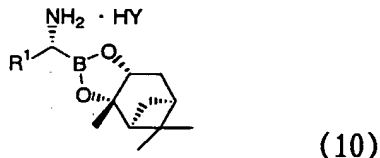
タン、塩化メチレン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン中、均一相、不均一相、または2相系で、氷冷下～還流温度で実施される。

一般式 (8) で示される化合物は、例えば、一般式 (9)

5



10 [式中、Xは一般式 (2)、(3)、または (4) を有する基であり、 $R^2$ は、C 3～C 6 アルキル基またはフェニル C 1～C 6 アルキル基であり、 $Z^1$ は酸素原子または硫黄原子であり、 $Z^2$ は水素原子、メトキシ基、ハロゲンであり、mは1または2である] で表されるカルボン酸またはその反応性誘導体と、一般式 (10)



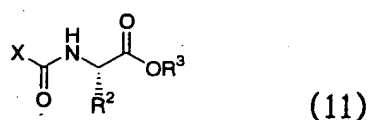
15 [式中、 $R^1$ はC 3～C 6 アルキル基またはフェニル C 1～C 6 アルキル基であり、HYは無機酸、例えば、塩酸、硝酸、硫酸または有機酸、例えばトリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、パラトルエンスルホン酸] で表されるアミノボラン酸化合物を縮合剤、添加剤、塩基等の存在下に反応させて得ることが出来る。

20 縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等のカルボジイミド類、ジフェニルホスホリルアジド等のアジド類、カルボニルジイミダゾール、ジエチルピロカーボネート等が挙げられ、添加剤としては、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が挙げられ、塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

25

反応は、無溶媒、水または有機溶剤例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン中、均一相、不均一相、または2相系で、氷冷下～還流温度で実施される。

一般式 (9) で示される化合物は、例えば、一般式 (11)



[式中、Xは一般式 (2)、(3) または (4) を有する基であり、 $\text{R}^2$  は、C 3～C 6 アルキル基またはフェニル C 1～C 6 アルキル基であり、 $\text{R}^3$  は、メチル基、エチル基、*tert*-ブチル基またはベンジル基である] で表されるカルボン酸エステルを酸、塩基または接触還元にて脱保護して得ることが出来る。

メチルエステル、エチルエステルは、例えばジオキサン中、水酸化リチウム水溶液で脱保護する方法が挙げられる。*tert*-ブチルエステルは、例えば塩化メチレン中トリフルオロ酢酸存在下に、脱保護する方法が挙げられる。ベンジルエステルは、例えばエタノール中、水素雰囲気下、パラジウム-活性炭素存在下に脱保護する方法が挙げられる。

一般式 (11) で示される化合物は、例えば、一般式 (12)

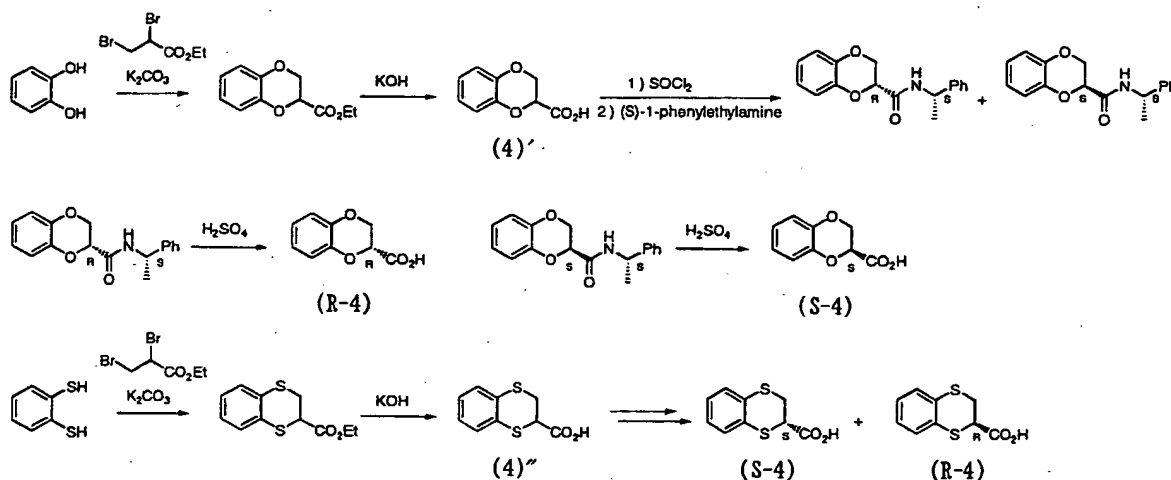


[式中、 $R^2$ は、C 3～C 6 アルキル基またはフェニル C 1～C 6 アルキル基であり、 $R^3$ は、メチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、ベンジル基]で表されるアミノ酸エステルまたはその塩に、2-チエニル酢酸（2-チオフェン酢酸）、3-チエニル酢酸（3-チオフェン酢酸）、3-(2-フリル)プロピオン酸、2-クロロフェニル酢酸、3-クロロフェニル酢酸、4-クロロフェニル酢酸、2-フルオロフェニル酢酸、3-フルオロフェニル酢酸、4-フルオロフェニル酢酸、2-メトキシフェニル酢酸、3-メトキシフェニル酢酸、4-メトキシフェニル酢酸、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボン酸、(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボン酸、(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボン酸または2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン-2-カルボン酸またはその反応性誘導体を縮合剤、添加剤、塩基等の存在下に反応させて得ることが出来る。

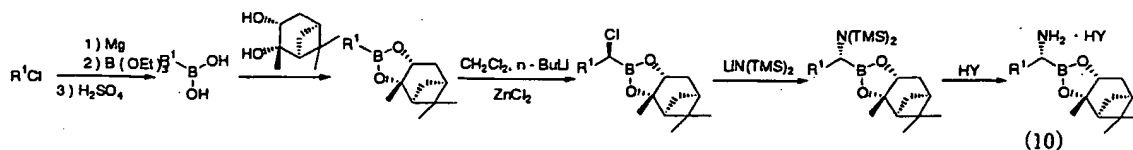
縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩等のカルボジイミド類、ジフェニルホスホリルアジド等のアジド類、カルボニルジイミダゾール、ジエチルピロカーボネート等が挙げられ、添加剤としては、例えばN-ヒドロキシスクシンイミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が挙げられ、塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ピリジン等の有機塩基が挙げられる。

反応は、無溶媒、水または有機溶剤例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、メタノール、エタノール、プロパノール、2-プロパノール、ブタノール、酢酸エチル、酢酸ブチル、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、塩化メチレン、ヘキサン、ヘプタン、オクタン中、均一相、不均一相、または2相系で、氷冷下～還流温度で実施される。

式 (4)' または (4)'' で示される 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボン酸、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン-2-カルボン酸およびその光学活性体は、まずラセミ体の式 (4)' または (4)'' で示される化合物を合成し、(S)-フェネチルアミンまたは(R)-フェネチルアミンと縮合した後、優先結晶化により分離する。その後、フェネチルアミド誘導体を、硫酸酸性条件で脱フェネチルアミド化することで、得ることが出来る。以上を反応スキームで示すと次のとおりである。

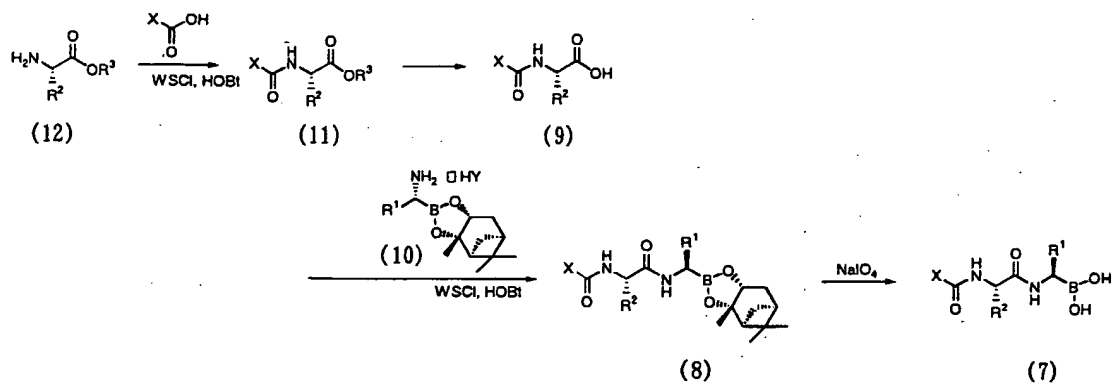


一般式 (10) で示される化合物は、WO 96 / 13266 に開示された方法により合成することが出来る。一般式 (10) で示される化合物を得る反応を反応スキームで示すと次の通りである。



一般式 (1) で示される化合物を得る反応を反応スキームで示すと次の通りであ

る。



5 一般式 (7) で示される化合物の具体例としては、

2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

10 (3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

(4-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

15 (2-メキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

(3-メキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

(4-メキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

20 (S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ

- ニル－(R)－ボロロイシン
- 2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジチイン－2－カルボニル－(S)－フェニルアラニル－  
(R)－ボロロイシン
- 2－チエニルアセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- 5 3－チエニルアセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- 3－(2－フリル)プロピオニル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- (2－クロロフェニル)アセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- (3－クロロフェニル)アセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- (4－クロロフェニル)アセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- 10 (2－フルオロフェニル)アセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- (3－フルオロフェニル)アセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- (4－フルオロフェニル)アセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- (2－メトキシフェニル)アセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- (3－メトキシフェニル)アセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- 15 (4－メトキシフェニル)アセチル－(S)－ロイシル－(R)－ボロロイシン
- 2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシニン－2－カルボニル－(S)－ロイシル－(R)－ボ  
ロロイシン
- (S)－2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシニン－2－カルボニル－(S)－ロイシル－  
(R)－ボロロイシン
- 20 (R)－2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジオキシニン－2－カルボニル－(S)－ロイシル－  
(R)－ボロロイシン
- 2, 3－ジヒドロ－1, 4－ベンゾジチイン－2－カルボニル－(S)－ロイシル－(R)－ボロ  
ロイシン
- 2－チエニルアセチル－(S)－フェニルアラニル－(R)－ボロフェニルアラニン
- 25 3－チエニルアセチル－(S)－フェニルアラニル－(R)－ボロフェニルアラニン
- 3－(2－フリル)プロピオニル－(S)－フェニルアラニル－(R)－ボロフェニルアラニン
- (2－クロロフェニル)アセチル－(S)－フェニルアラニル－(R)－ボロフェニルアラニ  
ン

- (3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- (4-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- 5 (2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- (3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- (4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- 10 (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- (3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- 15 (4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- (S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- 20 (R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン
- 25 2-チエニルアセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン
- 3-チエニルアセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン
- 3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン
- (2-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン



- (3-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン  
 (4-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン  
 (2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン  
 (3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン  
 5 (4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン  
 (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン  
 (3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン  
 (4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロフェニルアラニン  
 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシル-(R)-ボ  
 10 ロフェニルアラニン  
 (S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシル-  
 (R)-ボロフェニルアラニン  
 (R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシル-  
 (R)-ボロフェニルアラニン  
 15 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-ロイシル-(R)-ボロ  
 フェニルアラニン  
 などが挙げられる。

一般式 (8) で示される化合物の具体例としては、

- 20 2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジ  
 オール エステル  
 3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジ  
 オール エステル  
 3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピ  
 25 ナンジオール エステル  
 (2-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピ  
 ナンジオール エステル  
 (3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピ

- ナンジオール エステル  
(4-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピ  
ナンジオール エステル  
(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)  
5 -ピナンジオール エステル  
(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)  
-ピナンジオール エステル  
(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)  
-ピナンジオール エステル  
10 (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-  
ピナンジオール エステル  
(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-  
ピナンジオール エステル  
(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-  
15 ピナンジオール エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-  
(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル  
(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
ニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル  
20 (R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
ニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-  
(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル  
2-チエニルアセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール  
25 エステル  
3-チエニルアセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール  
エステル  
3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオ

ール エステル

(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオ

ール エステル

(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオ

5 ール エステル

(4-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオ

ール エステル

(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナン

ジオール エステル

10 (3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナン

ジオール エステル

(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナン

ジオール エステル

(2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジ

15 オール エステル

(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジ

オール エステル

(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジ

オール エステル

20 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-カルボニル-(S)-ロイシル-(R)-ボ  
ロロイシン (+)-ピナンジオール エステル

(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-カルボニル-(S)-ロイシル-  
(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル

(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-カルボニル-(S)-ロイシル-

25 (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチニン-2-カルボニル-(S)-ロイシル-(R)-ボロ  
ロイシン (+)-ピナンジオール エステル

2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン (+)

- ーピナンジオール エステル
- 3-チエニルアセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)
- ーピナンジオール エステル
- 3-(2-フリル)プロピオニル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニン
- 5 (+)-ピナンジオール エステル
- (2-クロロフェニル)アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニ  
ン (+)-ピナンジオール エステル
- (3-クロロフェニル)アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニ  
ン (+)-ピナンジオール エステル
- 10 (4-クロロフェニル)アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニ  
ン (+)-ピナンジオール エステル
- (2-フルオロフェニル)アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラ  
ニン (+)-ピナンジオール エステル
- (3-フルオロフェニル)アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラ  
15 ニン (+)-ピナンジオール エステル
- (4-フルオロフェニル)アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラ  
ニン (+)-ピナンジオール エステル
- (2-メトキシフェニル)アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニ  
ン (+)-ピナンジオール エステル
- 20 (3-メトキシフェニル)アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニ  
ン (+)-ピナンジオール エステル
- (4-メトキシフェニル)アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニ  
ン (+)-ピナンジオール エステル
- 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-2-カルボニル- (S)-フェニルアラニル-  
25 (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル
- (S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-2-カルボニル- (S)-フェニルアラ  
ニル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル
- (R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ-2-カルボニル- (S)-フェニルアラ

- ニル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル
- 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン-2-カルボニル- (S)-フェニルアラニル-  
(R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル
- 2-チエニルアセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナン  
5 ジオール エステル
- 3-チエニルアセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナン  
ジオール エステル
- 3-(2-フリル)プロピオニル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)-  
ピナンジオール エステル
- 10 (2-クロロフェニル)アセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)  
-ピナンジオール エステル
- (3-クロロフェニル)アセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)  
-ピナンジオール エステル
- (4-クロロフェニル)アセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)  
15 -ピナンジオール エステル
- (2-フルオロフェニル)アセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン  
(+)-ピナンジオール エステル
- (3-フルオロフェニル)アセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン  
(+)-ピナンジオール エステル
- 20 (4-フルオロフェニル)アセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン  
(+)-ピナンジオール エステル
- (2-メキシフェニル)アセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)  
-ピナンジオール エステル
- (3-メキシフェニル)アセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)  
25 -ピナンジオール エステル
- (4-メキシフェニル)アセチル- (S)-ロイシル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)  
-ピナンジオール エステル
- 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニ-2-カルボニル- (S)-ロイシル- (R)-ボ

- ロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル  
(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-ロイシル-  
(R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル  
(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-ロイシル-  
5 (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイ-2-カルボニル-(S)-ロイシル-(R)-ボロ  
フェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル  
などが挙げられる。

- 10 一般式 (9) で示される化合物の具体例としては、  
2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン  
3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン  
3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェニルアラニン  
(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン  
15 (3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン  
(4-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン  
(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン  
(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン  
(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン  
20 (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン  
(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン  
(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン  
(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
25 ニン  
(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
ニン  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン

- 2-チエニルアセチル-(S)-ロイシン  
3-チエニルアセチル-(S)-ロイシン  
3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-ロイシン  
(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン  
5 (3-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン  
(4-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン  
(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン  
(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン  
(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン  
10 (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン  
(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン  
(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-ロイシン  
(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-ロイシン  
15 (R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-ロイシン  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン-2-カルボニル-(S)-ロイシン  
などが挙げられる。

一般式 (11) で示される化合物の具体例としては、

- 20 2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
25 (4-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル

- (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン メチル エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン  
5 チル エステル  
(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
ニン メチル エステル  
(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
ニン メチル エステル  
10 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン メチ  
ル エステル  
2-チエニルアセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
3-チエニルアセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-ロイシン メチル エステル  
15 (2-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
(4-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
20 (4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
(2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン メチル エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシン メチル  
25 ステル  
(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシン メチ  
ル エステル  
(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシン メチ



ル エステル

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-ロイシン メチル エステル

2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

5 3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

(4-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

10 (2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

(2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

15 (4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン エチル エステル

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン  
エチル エステル

(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
ニン エチル エステル

20 (R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
ニン エチル エステル

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン エチ  
ル エステル

2-チエニルアセチル-(S)-ロイシン エチル エステル

25 3-チエニルアセチル-(S)-ロイシン エチル エステル

3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-ロイシン エチル エステル

(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン エチル エステル

(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン エチル エステル

- (4-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン エチル エステル  
(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン エチル エステル  
(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン エチル エステル  
(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン エチル エステル  
5 (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン エチル エステル  
(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン エチル エステル  
(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン エチル エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシン エチル エ  
ステル  
10 (S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシン エ  
チル エステル  
(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシン エ  
チル エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン-2-カルボニル-(S)-ロイシン エチル エス  
15 テル  
2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
20 (3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
(4-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
25 (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン

*tert*-ブチル エステル

(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル

(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル

2-チエニルアセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

3-チエニルアセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(4-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-ロイシン *tert*-ブチル エステル

2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル

- 3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
5 (4-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
(2-メキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
10 (3-メキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
(4-メキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン ベンジル エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン  
ベンジル エステル  
(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
15 ニン ベンジル エステル  
(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラ  
ニン ベンジル エステル  
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン ベン  
20 ジル エステル  
2-チエニルアセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
3-チエニルアセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
25 (4-クロロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
(2-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル

- (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
 (3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
 (4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-ロイシン ベンジル エステル  
 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシソ-2-カルボニル-(S)-ロイシン ベンジル  
 5 エステル  
 (S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシソ-2-カルボニル-(S)-ロイシン ベン  
 ジル エステル  
 (R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシソ-2-カルボニル-(S)-ロイシン ベ  
 ンジル エステル  
 10 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン-2-カルボニル-(S)-ロイシン ベンジル エ  
 ステル  
 などが挙げられる。

一般式 (10) で示される化合物の具体例としては、

- 15 (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩、  
 (R)-ボロイソロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩、  
 (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩、  
 (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル 塩酸塩、  
 (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル 塩酸塩、  
 20 (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル 硝酸塩、  
 (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル 硝酸塩、  
 (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル 硫酸塩、  
 (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル 硫酸塩、  
 (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル メタンスルホン酸塩、  
 25 (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル メタンスルホン酸塩、  
 (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル パラトルエンスルホン酸塩、  
 (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル パラトルエンスルホン酸  
 塩、

などが挙げられる。

上記した本発明の化合物は、下記する実施例で示されるように、プロテアソームを阻害することによって、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）などの慢性炎症性疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤および予防薬として有用である。

本発明の一般式 (I) で示される化合物は所望によって薬理学的に許容され得る酸または塩基との付加塩に変換することができ、これらの酸または塩基付加塩も本発明の範囲に包含される。酸付加塩としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、10  リン酸等の無機酸との塩類、酢酸、コハク酸、シュウ酸、リンゴ酸、酒石酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、マロン酸、乳酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、マンデル酸、スベリン酸等の有機酸との塩類が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、各種アンモニウム塩等の無機または15  有機塩基との塩類が挙げられる。

この一般式 (I) で表される化合物を医薬として使用する場合には種々の投与形態の製剤とすることができる。すなわち、この製剤は経口的に錠剤、糖衣錠、硬質カプセル剤、軟質カプセル剤、腸溶製剤、または溶液、エマルジョンもしくは20  懸濁液のような液剤の形態で投与することができる。また、非経口投与の場合には注射剤、坐剤、注腸剤またはパップ剤等の形態で投与される。注腸剤は溶液、エマルジョンまたは懸濁液のような液剤で用いられる。

これらの製剤の調製にあたっては製剤化のための慣用の添加剤、例えば賦形剤、25  結合剤、崩壊剤、安定剤、防腐剤、溶解剤、湿潤剤、乳化剤、滑沢剤、粘着剤、甘味剤、着色剤、香味剤、張度調製剤、緩衝剤、酸化防止剤などを添加して製剤化することができる。

これら慣用の添加剤としては、例えば、賦形剤としては、例えば、乳糖、トウモロコシ澱粉、リン酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなど、結合剤としては、例えば、結晶セルロース、マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴールなど、滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸カルシウム、タルクなどが使用される。

本発明のプロテアソーム阻害薬の投与方法、投与量は各種製剤形態、患者の性別、疾患の程度により適宜選択されるが、有効成分の一日あたりの投与量は0.1mg~100mgである。

発明を実施するための最良の形態

以下に処方例を示す。

#### 腸溶性錠剤（1錠）

(素錠)	
実施例 2 b 記載化合物	4mg
乳糖	266mg
トウモロコシ澱粉	120mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	9mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
小計	400mg
(フィルム)	
メタクリル酸コポリマーL	22mg
ポリソルベート 80	0.3mg
マクロゴール 6000	0.7mg
タルク	2mg
カルナウバロウ	微量
小計	25mg
合計	425mg

素錠の各成分を均一に混合し、直打用粉末とする。これを、ロータリー式打錠機

で直径 9.5mm、重量 400mg の錠剤にした後、均一にしたフィルム成分で錠剤コーティング機によりフィルムコーティングを行う。

#### 注腸剤

実施例 2 b 記載化合物	4mg
ポリソルベート 80	50mg
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60	20mg
パラオキシ安息香酸エチル	15mg
パラオキシ安息香酸プロピル	15mg
精製水	全量を 100mL とする量
合計	100mL

5

ポリソルベート 80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピルおよび主薬を温水に溶解し 100mL とする。

#### バップ剤 (400cm<sup>2</sup> 当たり)

実施例 2 b 記載化合物	20mg
ゼラチン	15g
ポリビニルアルコール	2.5g
メチルセルロース	1g
グリセリン	15g
カオリン	4.48g
ポリアクリル酸ナトリウム	2g
精製水	10g
合計	50g

10

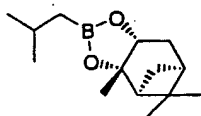
ゼラチン、ポリビニルアルコール、メチルセルロースをグリセリンに分散させ、これに、精製水、カオリン、ポリアクリル酸ナトリウム及び主薬を混合し、ポリエチレンフィルム上に延展する。



以下に本発明を実施例によってさらに説明するが、これらは本発明を具体的に説明するためのものであって、本発明を限定するものではない。

#### 製造例 1 a

- 5 (1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - イソブチル - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0<sup>2,6</sup>] デカン



- 10 イソブチルマグネシウムクロリド (2. 0 mol/L エーテル溶液、100 mL) をナスフラスコに入れ、アルゴン置換した。滴下ロートにホウ酸トリエチル (25 mL) のエーテル溶液を入れ、-78°C に冷却した。攪拌下にホウ酸トリエチルを滴下し、滴下終了後反応液を室温に戻し、1 夜攪拌した。エーテルを加え、反応液を氷冷し、40% 硫酸 (50 mL) を滴下し、室温下で 7 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液をエーテル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去した。

- 15 得られたイソブチルボラン酸のエーテル溶液を濃縮し、(1 S, 2 S, 5 S, 3 R) - (+) - ビナンジオール (10 g) を加えて溶解した後、室温下に 1 夜攪拌した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製し、標題化合物 (9. 01 g) を油状物として得た (収率 19%)。

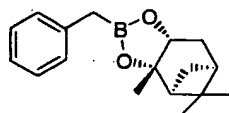
- 20 <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.74 - 0.98 ( m, 11H ), 1.14 ( d, 1H, J = 11.2 Hz ), 1.29 ( s, 3H ), 1.38 ( s, 3H ), 1.71 - 1.95 ( m, 3H ), 2.05 ( t, 1H, J = 5.6 Hz ), 2.17 - 2.26 ( m, 1H ), 2.29 - 2.38 ( m, 1H ), 4.26 ( dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz )

- 25 同様にして以下の化合物を得た。

#### 製造例 1 b

(1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - ベンジル - 2, 9, 9 - トリメチル - 3,

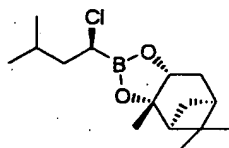
5-ジオキサー-4-ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0<sup>2,6</sup>] デカン



<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 0.82 ( s, 3H ), 1.06 ( d, 1H, J = 11.2 Hz ), 1.27 ( s, 3H ), 1.38 ( s, 3H ), 1.82 ( ddd, 1H, J = 2.0 Hz, 3.4 Hz, 14.2 Hz ),  
 5 1.85 - 1.91 ( m, 1H ), 2.04 ( t, 1H, J = 5.6 Hz ), 2.13 - 2.21 ( m, 1H ),  
 2.26 - 2.37 ( m, 1H ), 2.33 ( s, 2H ), 4.27 ( dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz ), 7.09 - 7.27 ( m, 5H )

#### 製造例 2 a

10 (1S, 2S, 8S, 6R) - 4 - [ (1S) - 1-クロロ-3-メチルブチル ] - 2, 9, 9-トリメチル-3, 5-ジオキサー-4-ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0<sup>2,6</sup>] デカン



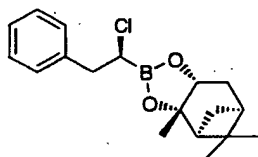
無水テトラヒドロフラン (30 mL) に塩化メチレン (3 mL) を加え、-10  
 15 0℃に冷却した。攪拌下にノルマルブチルリチウム (1.6 mol/Lヘキサン溶液、30 mL) を滴下した。続いて製造例 1 a で得られた (1S, 2S, 8S, 6R) - 4 - イソブチル-2, 9, 9-トリメチル-3, 5-ジオキサー-4-ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0<sup>2,6</sup>] デカン (9.0 g) の無水テトラヒドロフラン溶液を滴下した。さらに塩化亜鉛 (1.0 mol/Lエーテル溶液、59 mL) を滴下  
 20 し、室温下で一夜攪拌した。溶媒を留去し、エーテル (500 mL) を加えて氷冷し、攪拌下に飽和塩化アンモニウム水溶液 (250 mL) を加えた。エーテル層を分離し、水層をさらにエーテル抽出した。エーテル層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をヘキサンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 (5.47 g) を油状物と  
 25 して得た (収率50%)。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 0.84 ( s, 3H ), 0.86 - 0.96 ( m, 8H ), 1.19 ( d, 1H,  $J = 10.7$  Hz ), 1.30 ( s, 3H ), 1.42 ( s, 3H ), 1.58 - 1.67 ( m, 1H ), 1.76 - 1.97 ( m, 2H ), 2.09 ( t, 1H,  $J = 5.4$  Hz ), 2.10 - 2.20 ( m, 1H ), 2.29 - 2.32 ( m, 1H ), 3.54 ( dd, 1H,  $J = 3.9$  Hz, 9.8 Hz ), 4.26 ( dd, 1H,  $J = 2.0$  Hz, 8.8 Hz )

同様にして製造例 1 b で得られた化合物を用いて以下の化合物を得た。

製造例 2 b

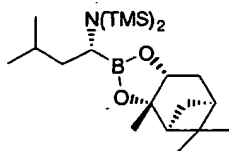
( 1 S, 2 S, 8 S, 6 R ) - 4 - [ ( 1 S ) -  $\alpha$ -クロロフェネチル] - 2, 9, 9-トリメチル-3, 5-ジオキサー-4-ボラトリシクロ [ 6. 1. 1. 0<sup>2,6</sup> ] デカン



$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 0.83 ( s, 3H ), 1.07 ( d, 1H,  $J = 11.2$  Hz ), 1.28 ( s, 3H ), 1.34 ( s, 3H ), 1.82 - 1.93 ( m, 2H ), 2.06 ( t, 1H,  $J = 5.4$  Hz ), 2.14 - 2.22 ( m, 1H ), 2.29 - 2.38 ( m, 1H ), 3.11 ( dd, 1H,  $J = 8.8$  Hz, 14.2 Hz ), 3.20 ( dd, 1H,  $J = 7.8$  Hz, 14.2 Hz ), 3.66 ( dd, 1H,  $J = 7.3$  Hz, 8.3 Hz ), 4.35 ( dd, 1H,  $J = 2.0$  Hz, 8.8 Hz ), 7.19 - 7.33 ( m, 5H )

製造例 3 a

( 1 S, 2 S, 8 S, 6 R ) - 4 - [ ( 1 R ) - 1 - [ N, N-ビス ( トリメチルシリル ) アミノ ] - 3-メチルブチル ] - 2, 9, 9-トリメチル-3, 5-ジオキサー-4-ボラトリシクロ [ 6. 1. 1. 0<sup>2,6</sup> ] デカン



製造例 2 a で得られた (1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - [ (1 S) - 1 - ク  
 ロロ - 3 - メチルブチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 -  
 5 ポラトリシクロ [6. 1. 1. 0<sup>2,6</sup>] デカン (5. 47 g) の無水テトラヒドロ  
 フラン (25 mL) 溶液をアルゴン雰囲気下に -78°C に冷却した。リチウムピ  
 ス (トリメチルシリル) アミド (1. 0 mol/L テトラヒドロフラン溶液、22 mL)  
 を滴下し、室温まで昇温し、一夜攪拌した。溶媒を留去し、ヘキサンに分散  
 し、析出した塩を濾去した。ヘキサンを留去し、得られた残渣を減圧蒸留し、標  
 題化合物 (5. 48 g) を油状物として得た (収率 70%)。

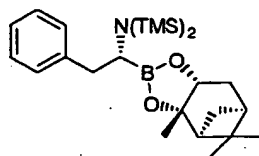
10

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.11 (s, 18H), 0.83 (s, 3H), 0.87 (d, 3H, J =  
 6.3 Hz), 0.89 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 1.11 (d, 1H, J = 10.7 Hz), 1.28  
 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.50 - 1.94 (m, 5H), 2.02 (t, 1H, J = 5.6  
 Hz), 2.12 - 2.24 (m, 1H), 2.26 - 2.36 (m, 1H), 2.63 (t, 1H, J = 7.6  
 15 Hz), 4.26 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.8 Hz)

同様にして製造例 2 b で得られた化合物を用いて以下の化合物を得た。

#### 製造例 3 b

(1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - [ (1 R) - α - [N, N - ビス (トリメチ  
 20 ルシリル) アミノ] フェネチル] - 2, 9, 9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ  
 - 4 - ポラトリシクロ [6. 1. 1. 0<sup>2,6</sup>] デカン



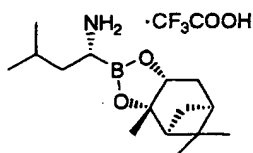
<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 0.06 (s, 18H), 0.82 (s, 3H), 0.94 (d, 1H, J =  
 10.7 Hz), 1.26 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.72 - 1.78 (m, 1H), 1.82 -

1.87 ( m, 1H ), 1.99 ( t, 1H,  $J = 5.6$  Hz ), 2.07 - 2.15 ( m, 1H ), 2.23 - 2.32 ( m, 1H ), 2.65 ( dd, 1H,  $J = 7.3$  Hz, 12.7 Hz ), 2.81 ( t, 1H,  $J = 7.3$  Hz ), 3.01 ( dd, 1H,  $J = 6.8$  Hz, 13.2 Hz ), 4.27 ( dd, 1H,  $J = 2.0$  Hz, 8.8 Hz ), 7.11 - 7.18 ( m, 1H ), 7.20 - 7.28 ( m, 4H )

5

#### 製造例 4 a

(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩



製造例 3 a で得られた (1 S, 2 S, 8 S, 6 R) - 4 - [ (1 R) - 1 -  
10 [N, N-ビス (トリメチルシリル) アミノ] - 3 - メチルブチル] - 2, 9,  
9 - トリメチル - 3, 5 - ジオキサ - 4 - ボラトリシクロ [6. 1. 1. 0<sup>2,6</sup>]  
デカン (5. 48 g) にペンタン (50 mL) を加えて溶解し、トリフルオロ酢  
酸 (3. 0 mL) を加え、冷蔵庫中で 1 時間冷却した。析出した結晶を濾取、減  
圧乾燥し、標題化合物 (4. 07 g) を得た (収率 80%)。

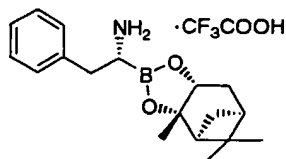
15

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> )  $\delta$  : 0.82 ( s, 3H ), 0.92 ( d, 3H,  $J = 6.3$  Hz ), 0.93  
( d, 3H,  $J = 6.4$  Hz ), 1.08 ( d, 1H,  $J = 11.2$  Hz ), 1.28 ( s, 3H ), 1.39  
( s, 3H ), 1.57 - 1.67 ( m, 2H ), 1.73 - 1.82 ( m, 1H ), 1.85 - 1.93 ( m,  
2H ), 2.04 ( t, 1H,  $J = 5.9$  Hz ), 2.19 - 2.33 ( m, 2H ), 2.92 ( t, 1H,  $J$   
20 = 7.8 Hz ), 4.33 ( dd, 1H,  $J = 1.5$  Hz, 8.8 Hz ), 7.50 - 8.10 ( b, 2H )

同様にして製造例 3 b で得られた化合物を用いて以下の化合物を得た。

#### 製造例 4 b

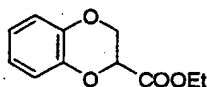
(R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩



$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 0.80 ( s, 3H ), 1.05 ( d, 1H,  $J = 11.2$  Hz ), 1.26 ( s, 3H ), 1.33 ( s, 3H ), 1.79 - 1.93 ( m, 2H ), 1.96 ( t, 1H,  $J = 5.4$  Hz ), 2.14 - 2.29 ( m, 2H ), 3.03 ( dd, 1H,  $J = 10.3$  Hz, 14.2 Hz ), 3.12 - 3.25 ( m, 2H ), 4.33 ( dd, 1H,  $J = 1.5$  Hz, 8.8 Hz ), 7.18 - 7.36 ( m, 5H ), 7.57 - 7.94 ( b, 1.5H )

#### 製造例 5 a

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボン酸エチル



10

ピロカテコール ( 7.2 g )、2, 3-ジブロモプロピオン酸エチル ( 17.9 g ) のアセトン ( 35 mL ) 溶液に炭酸カリウム ( 14 g ) を加え、9時間加熱還流した。反応液を室温まで放冷し、不溶物を濾去した。濾液を減圧留去した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、標題化合物 ( 12.6 g ) を油状物として得た ( 収率 92% ) 。

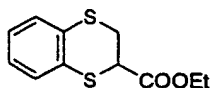
15

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.29 ( t, 3H,  $J = 7.1$  Hz ), 4.23 - 4.31 ( m, 2H ), 4.38 ( d, 2H,  $J = 4.0$  Hz ), 4.82 ( t, 1H,  $J = 4.0$  Hz ), 6.85 - 6.91 ( m, 3H ), 6.99 - 7.02 ( m, 1H )

20

#### 製造例 5 b

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチン-2-カルボン酸エチル

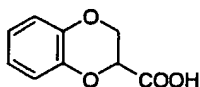


1, 2-ベンゼンジチオールから製造例 5 a と同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.29 ( t, 3H,  $J = 7.3$  Hz ), 3.30 ( t, 2H,  $J = 7.3$  Hz ), 4.25 ( q, 2H,  $J = 6.8$  Hz ), 4.30 ( t, 1H,  $J = 6.8$  Hz ), 7.08 ( m, 2H ), 7.28 ( m, 2H )

#### 製造例 6 a

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボン酸

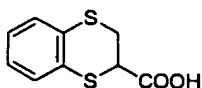


2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボン酸エチル (2.1 g) のテトラヒドロフラン (10 mL) 溶液を氷冷、攪拌下に、20%水酸化カリウム水溶液 (3.0 mL) を滴下した。0℃、5時間攪拌した後、テトラヒドロフランのみを減圧留去し、氷冷下にて濃塩酸 (1.1 mL) を加えた。析出した結晶を濾取、減圧乾燥し、標題化合物 (1.31 g) を得た (収率 72%)。

$^1\text{H}$ -NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 4.41 ( d, 1H,  $J = 3.9$  Hz ), 4.42 ( d, 1H,  $J = 4.1$  Hz ), 4.89 ( dd, 1H,  $J = 3.9$  Hz, 4.0 Hz ), 6.88 - 6.90 ( m, 3H ), 6.98 - 7.02 ( m, 1H )

#### 製造例 6 b

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボン酸



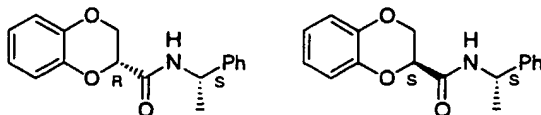
2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボン酸エチルから製造例 6 a と同様の方法を用いて標題化合物を得た。

#### 製造例 7

(2R)-N-( (S)-1-フェニルエチル ) -2, 3-ジヒドロ-1, 4-

ベンゾジオキサン-2-カルボキサミド

(2S)-N-( (S)-1-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロ-1,4-  
ベンゾジオキサン-2-カルボキサミド



- 5 製造例 6 a で得られたカルボン酸 (14.1 g) のトルエン (20 mL) 溶液  
に塩化チオニル (11.2 mL) を滴下して 120 °C、3 時間加熱還流した。溶  
媒を留去し、残渣を塩化メチレン (30 mL) に溶かした後、氷冷下に (S)-  
1-フェニルエチルアミン (10.2 g) とトリエチルアミン (8.8 mL) の  
塩化メチレン (10 mL) 溶液滴下した。室温で 12 時間攪拌後、塩酸酸性下に  
10 クロロホルム抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去して黄色の  
油状物を得た。油状物を酢酸エチル (10 mL) -ヘキサン (10 mL) から結  
晶化し、標題化合物の (R)-体を無色結晶として得た。

母液はシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、(S)-体を無色  
結晶として得た。

- 15 (R)-体

mp 101 - 103 °C, <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.55 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 4.16  
(dd, 1H, J = 11.2 Hz, 7.3 Hz), 4.53 (dd, 1H, J = 11.2 Hz, 2.4 Hz), 4.71  
(dd, 1H, J = 7.3 Hz, 2.4 Hz), 5.18 (quintet, 1H, J = 7.3 Hz), 6.78  
(brd, 1H, J = 7.3 Hz), 6.85 - 6.99 (m, 4H), 7.15 - 7.32 (m, 5H)

- 20 (S)-体

mp 73 - 75 °C, <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.48 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 4.18  
(dd, 1H, J = 11.2 Hz, 7.3 Hz), 4.58 (dd, 1H, J = 11.2 Hz, 2.9 Hz),  
4.66 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, 2.9 Hz), 5.17 (quintet, 1H, J = 7.3 Hz),  
6.79 (brd, 1H, J = 7.3 Hz), 6.85 - 6.97 (m, 4H), 7.27 - 7.41 (m, 5H)

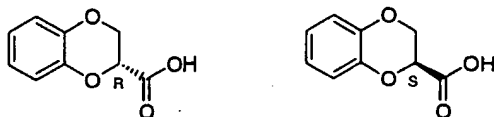
25

製造例 8

(2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキサン-2-カルボン酸



(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルボン酸

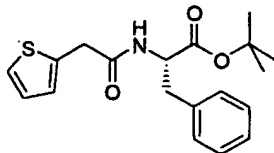


製造例7で得られた(R)-アミド体(2.55g)の酢酸(30mL)、水(30mL)、硫酸(3mL)混合溶液を120℃で61時間加熱還流した。反応液を留去後、クロロホルム抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去し、標題化合物の(R)-体を淡黄色結晶として得た。

同様の操作により製造例7で得られた(S)-アミド体(2.47g)から標題化合物の(S)-体を淡黄色結晶として得た。

#### 10 製造例 9a

2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン tert-ブチル エステル

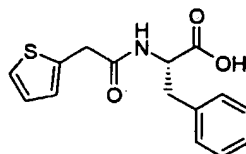


2-チエニル酢酸(0.71g)に(S)-フェニルアラニン tert-ブチル エステル 塩酸塩(1.29g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物(1.52g)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(1.92g)、ジメチルホルムアミド(20mL)、N-メチルモルホリン(0.76mL)を順次加え、室温下に3.5時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチルと1mol/L-塩酸を注ぎ、酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.38 (s, 9H), 3.04 (d, 2H, J = 5.9 Hz), 3.76 (s, 2H), 4.73 (td, 1H, J = 5.9 Hz, 7.8 Hz), 6.05 (bd, 1H, J = 7.8 Hz), 6.88 (d, 1H, J = 3.9 Hz), 6.97 (dd, 1H, J = 3.9 Hz, 5.4 Hz), 6.98 - 7.04 (m, 2H), 7.17 - 7.26 (m, 4H)

## 製造例 9b

## 2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン

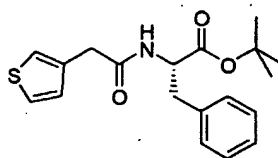


5 製造例9aにて合成した2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル  
 エステル(全量)を塩化メチレン(10mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(10mL)を加え、室  
 温下で2時間攪拌した。溶媒を留去し、トルエン(10mL)を加えてさらに共沸留去した。  
 得られた残渣にジイソプロピルエーテルを加えて結晶化し、析出した結晶を濾取、減圧  
 乾燥し、標題化合物(1.40g)を得た(収率97%)。

10

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.88 (dd, 1H,  $J$  = 8.8 Hz, 13.7 Hz), 3.04  
 (dd, 1H,  $J$  = 4.9 Hz, 13.7 Hz), 3.31 (bs, 1H), 3.63 (s, 2H), 4.40 -  
 4.47 (m, 1H), 6.80 (dd, 1H,  $J$  = 1.0 Hz, 3.4 Hz), 6.90 (dd, 1H,  $J$  =  
 3.4 Hz, 4.9 Hz), 7.12 - 7.28 (m, 5H), 7.30 (dd, 1H,  $J$  = 1.0 Hz, 4.9  
 15 Hz), 8.31 (bd, 1H,  $J$  = 7.8 Hz)

## 製造例 10a

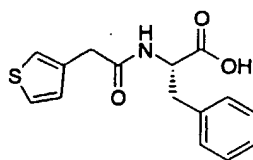
3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル

20 3-チエニル酢酸から製造例9aと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 1.39 (s, 9H), 3.02 (dd, 1H,  $J$  = 5.8 Hz, 14.2  
 Hz), 3.04 (dd, 1H,  $J$  = 5.9 Hz, 13.7 Hz), 3.58 (s, 2H), 4.74 (td, 1H,  
 $J$  = 5.9 Hz, 7.8 Hz), 5.90 (bd, 1H,  $J$  = 7.8 Hz), 6.93 (dd, 1H,  $J$  = 1.5  
 Hz, 4.9 Hz), 6.95 - 7.02 (m, 2H), 7.06 - 7.10 (m, 1H), 7.19 - 7.24  
 25 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H,  $J$  = 2.9 Hz, 4.9 Hz)

## 製造例 10b

3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニン

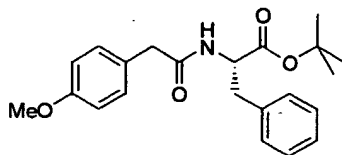


製造例 10a で得られた化合物から、製造例 9b と同様の方法を用いて標題化  
5 合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 2.86 ( dd, 1H,  $J$  = 9.3 Hz, 13.7 Hz ), 3.06  
( dd, 1H,  $J$  = 4.9 Hz, 14.2 Hz ), 3.32 ( bs, 1H ), 3.41 ( s, 2H ), 4.41 -  
4.48 ( m, 1H ), 6.87 ( dd, 1H,  $J$  = 1.0 Hz, 4.9 Hz ), 7.06 - 7.11 ( m,  
1H ), 7.14 - 7.29 ( m, 5H ), 7.38 ( dd, 1H,  $J$  = 2.9 Hz, 4.9 Hz ), 8.22  
10 ( bd, 1H,  $J$  = 8.3 Hz )

## 製造例 11a

(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン tert-ブチル エステル

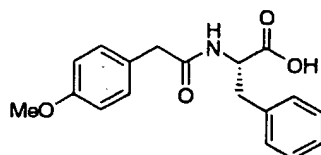


15 4-メトキシフェニル酢酸から製造例9aと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 1.37 ( s, 9H ), 2.99 ( dd, 1H,  $J$  = 5.9 Hz, 13.7  
Hz ), 3.02 ( dd, 1H,  $J$  = 5.9 Hz, 14.2 Hz ), 3.49 ( s, 2H ), 3.81 ( s,  
3H ), 4.73 ( td, 1H,  $J$  = 5.9 Hz, 7.8 Hz ), 5.81 ( bd, 1H,  $J$  = 9.3 Hz ),  
6.86 ( d, 2H,  $J$  = 8.8 Hz ), 6.92 - 6.99 ( m, 2H ), 7.10 ( d, 2H,  $J$  = 8.3  
20 Hz ), 7.16 - 7.22 ( m, 3H )

## 製造例 11b

(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン

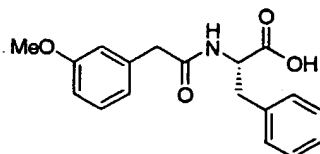


製造例 1 1 a で得られた化合物から、製造例 9 b と同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 3.03 ( dd, 1H,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $14.2 \text{ Hz}$  ), 3.12 ( dd, 1H,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ,  $13.7 \text{ Hz}$  ), 3.50 ( s, 2H ), 3.82 ( s, 3H ), 4.77 ( td, 1H,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $5.4 \text{ Hz}$  ), 5.78 ( bd, 1H,  $J = 6.8 \text{ Hz}$  ), 6.84 ( d, 2H,  $J = 8.3 \text{ Hz}$  ), 6.91 - 6.97 ( m, 2H ), 7.03 ( d, 2H,  $J = 8.8 \text{ Hz}$  ), 7.17 - 7.24 ( m, 3H )

#### 10 製造例 1 2

(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン

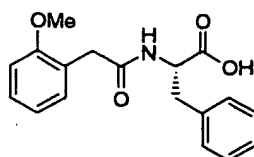


3-メトキシフェニル酢酸から製造例 9a, 9b と同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 3.03 ( dd, 1H,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $14.2 \text{ Hz}$  ), 3.13 ( dd, 1H,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ,  $13.7 \text{ Hz}$  ), 3.54 ( s, 2H ), 3.77 ( s, 3H ), 4.78 ( td, 1H,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $5.4 \text{ Hz}$  ), 5.82 ( bd, 1H,  $J = 6.8 \text{ Hz}$  ), 6.67 - 6.97 ( m, 5H ), 7.16 - 7.28 ( m, 4H )

#### 製造例 1 3

20 (2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン



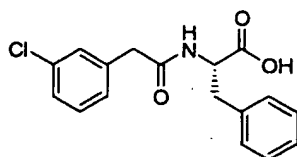
2-メトキシフェニル酢酸から製造例 9a, 9b と同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 3.04 ( dd, 1H,  $J$  = 6.3 Hz, 13.7 Hz ), 3.12 ( dd, 1H,  $J$  = 5.4 Hz, 14.2 Hz ), 3.52 ( d, 1H,  $J$  = 14.6 Hz ), 3.62 ( d, 1H,  $J$  = 14.6 Hz ), 3.65 ( s, 3H ), 4.77 ( bq, 1H,  $J$  = 6.2 Hz ), 6.42 ( bd, 1H,  $J$  = 6.8 Hz ), 6.81 - 6.97 ( m, 4H ), 7.14 - 7.31 ( m, 5H )

5

## 製造例 14

(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン

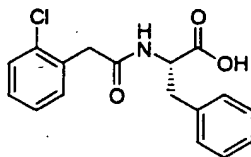


3-クロロフェニル酢酸から製造例9a, 9bと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

10  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 3.06 ( dd, 1H,  $J$  = 6.3 Hz, 13.7 Hz ), 3.15 ( dd, 1H,  $J$  = 5.4 Hz, 14.2 Hz ), 3.51 ( d, 1H,  $J$  = 15.6 Hz ), 3.52 ( d, 1H,  $J$  = 16.1 Hz ), 4.83 ( q, 1H,  $J$  = 6.5 Hz ), 5.80 ( bd, 1H,  $J$  = 7.8 Hz ), 6.93 - 7.30 ( m, 9H )

## 15 製造例 15

(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン

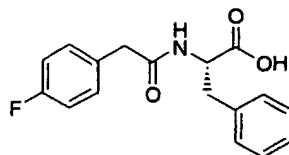


2-クロロフェニル酢酸から製造例9a, 9bと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

20  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 3.07 ( dd, 1H,  $J$  = 6.8 Hz, 14.2 Hz ), 3.15 ( dd, 1H,  $J$  = 5.4 Hz, 13.7 Hz ), 3.69 ( s, 2H ), 4.83 ( q, 1H,  $J$  = 6.5 Hz ), 5.85 ( bd, 1H,  $J$  = 7.3 Hz ), 6.96 - 7.41 ( m, 9H )

## 製造例 16

(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン

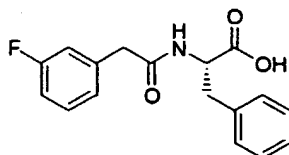


4-フルオロフェニル酢酸から製造例9a, 9bと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 3.05 ( dd, 1H,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ,  $14.2 \text{ Hz}$  ), 3.14 ( dd, 1H,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ,  $14.2 \text{ Hz}$  ), 3.52 ( s, 2H ), 4.78 - 4.85 ( m, 1H ), 5.79 ( bd, 1H,  $J = 7.3 \text{ Hz}$  ), 6.91 - 7.27 ( m, 9H )

#### 製造例 17

(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニン

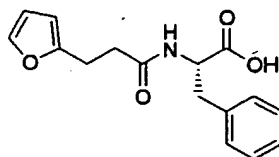


3-フルオロフェニル酢酸から製造例9a, 9bと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 3.05 ( dd, 1H,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ ,  $13.7 \text{ Hz}$  ), 3.15 ( dd, 1H,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ ,  $14.2 \text{ Hz}$  ), 3.54 ( s, 2H ), 4.29 - 4.99 ( b, 1H ), 4.83 ( q, 1H,  $J = 6.5 \text{ Hz}$  ), 5.83 ( bd, 1H,  $J = 7.8 \text{ Hz}$  ), 6.83 - 7.03 ( m, 5H ), 7.18 - 7.33 ( m, 4H )

#### 製造例 18

3-(2-フリル)プロピオン-(S)-フェニルアラニン



3-(2-フリル)プロピオン酸 (0.58 g) に (S)-フェニルアラニン  
エチル エステル 塩酸塩 (0.95 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (1.26 g)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-  
エチルカルボジイミド・塩酸塩 (1.59 g)、ジメチルホルムアミド (20 m

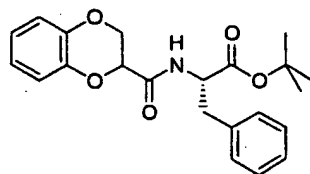
L)、N-メチルモルホリン(0.84 g)を順次加え、室温下に1日間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、残渣に酢酸エチルと1 mol/L-塩酸を注ぎ、酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物のエチルエステル体(1.18 g)を結晶として得た。続いてエステル体(1.18 g)をジオキサン(18 mL)に溶解し、0.5 mol/L-水酸化リチウム水溶液(19.2 mL)を加え、室温下で2時間攪拌した。1 mol/L-塩酸(10 mL)を加えてジオキサンを留去した。続いて酢酸エチルを加えて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、ジイソプロピルエーテルを加えて結晶化し、濾取、減圧乾燥し、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.53 (td, 2H,  $J = 7.1$  Hz, 2.0 Hz), 2.95 (td, 2H,  $J = 7.6$  Hz, 2.0 Hz), 3.12 (dd, 1H,  $J = 6.3$  Hz, 14.2 Hz), 3.19 (dd, 1H,  $J = 5.4$  Hz, 14.2 Hz), 4.88 (td, 1H,  $J = 5.9$  Hz, 7.3 Hz), 5.92 (bd, 1H,  $J = 7.3$  Hz), 5.99 (dd, 1H,  $J = 1.0$  Hz, 2.9 Hz), 6.26 (dd, 1H,  $J = 2.0$  Hz, 2.9 Hz), 7.07 - 7.33 (m, 6H)

#### 製造例 19 a

2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン

*tert*-ブチル エステル

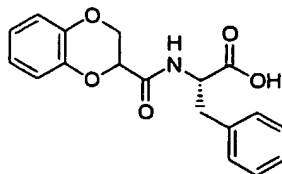


製造例 6 a で得られた化合物から、製造例 9 a と同様の方法を用いて標題化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  384 (M - H)<sup>+</sup>

#### 製造例 19 b

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン

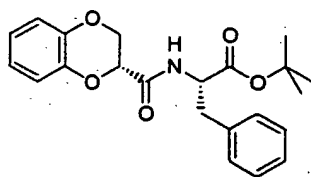


製造例 19a で得られた化合物から、製造例 9b と同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.11 (dd, 0.5H,  $J$  = 6.0 Hz, 14.0 Hz), 3.15 (dd, 0.5H,  $J$  = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.20 (dd, 0.5H,  $J$  = 6.0 Hz, 10.0 Hz), 3.26 (dd, 0.5H,  $J$  = 6.0 Hz, 14.0 Hz), 4.15 (dd, 0.5H,  $J$  = 8.0 Hz, 11.8 Hz), 4.21 (dd, 0.5H,  $J$  = 6.0 Hz, 11.8 Hz), 4.27 (dd, 0.5H,  $J$  = 3.0 Hz, 11.6 Hz), 4.46 (dd, 0.5H,  $J$  = 3.0 Hz, 11.6 Hz), 4.63 (dd, 0.5H,  $J$  = 3.0 Hz, 8.0 Hz), 4.65 (dd, 0.5H,  $J$  = 3.0 Hz, 6.0 Hz), 4.83 - 5.00 (m, 1H), 6.85 - 7.00 (m, 5H), 7.15 - 7.38 (m, 4H)

製造例 20a

(2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル



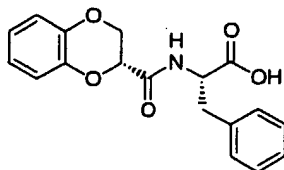
製造例 8 で得られた (R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボン酸から、製造例 9a と同様の方法を用いて標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.37 (s, 9H), 3.15 (d, 2H,  $J$  = 6.3 Hz), 4.12 (dd, 1H,  $J$  = 11.2 Hz, 7.8 Hz), 4.53 (dd, 1H,  $J$  = 11.2 Hz, 2.4 Hz), 4.65 (dd, 1H,  $J$  = 7.8 Hz, 2.4 Hz), 4.73 - 4.79 (m, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 4H), 7.07 (brd, 1H,  $J$  = 7.8 Hz), 7.17 - 7.35 (m, 5H)



## 製造例 20b

(2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-  
(S)-フェニルアラニン

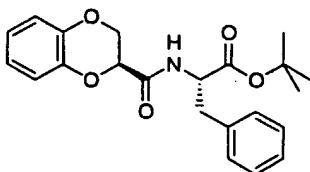


5 製造例20aで得られた化合物から、製造例9bと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

mp. 185 - 187°C, <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.19 (dd, 1H, J = 14.2 Hz, 6.4 Hz), 3.27 (dd, 1H, J = 14.2 Hz, 5.9 Hz), 4.10 (dd, 1H, J = 11.7 Hz, 7.8 Hz), 4.51 (dd, 1H, J = 11.7 Hz, 2.9 Hz), 4.66 (dd, 1H, J = 7.8 Hz, 2.9 Hz), 4.85 - 4.93 (m, 1H), 6.85 - 6.91 (m, 4H), 6.98 (1H, brd, J = 7.3 Hz), 7.20 (d, 2H, J = 7.0 Hz), 7.27 - 7.38 (m, 3H)

## 製造例 21a

15 (2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン *tert*-ブチル エステル

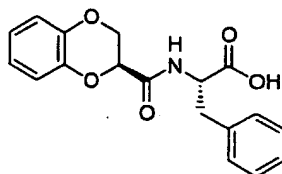


製造例8で得られた (S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルボン酸から、製造例9aと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

20 <sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.43 (s, 9H), 3.03 (dd, 1H, J = 13.7 Hz, 5.9 Hz), 3.90 (dd, 1H, J = 13.7 Hz, 5.4 Hz), 4.21 (dd, 1H, J = 11.2 Hz, 5.9 Hz), 4.38 (dd, 1H, J = 11.2 Hz, 2.7 Hz), 4.68 (dd, 1H, J = 5.9 Hz, 2.7 Hz), 4.78 - 4.84 (m, 1H), 6.88 - 6.98 (m, 6H), 7.04 (brd, 1H, J = 7.8 Hz), 7.12 - 7.18 (m, 3H)

## 製造例 21b

(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-2-カルボニル-  
(S)-フェニルアラニン

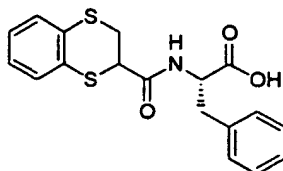


5 製造例21aで得られた化合物から、製造例9bと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

mp. 176 - 178°C,  $^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 3.11 (dd, 1H,  $J$  = 13.7 Hz, 6.4 Hz), 3.17 (dd, 1H,  $J$  = 14.2 Hz, 5.4 Hz), 4.23 (dd, 1H,  $J$  = 11.7 Hz, 5.9 Hz), 4.35 (dd, 1H,  $J$  = 11.7 Hz, 2.4 Hz), 4.71 (dd, 1H,  $J$  = 5.9 Hz, 2.4 Hz), 4.95 - 5.01 (m, 1H), 6.88 - 6.98 (m, 6H), 7.15 - 7.22 (m, 3H)

## 製造例 22

2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジチン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン

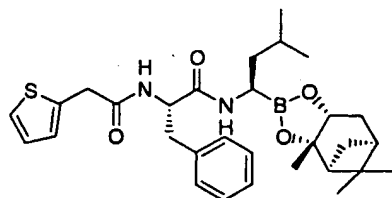


15

製造例6bで得られた化合物から、製造例9a, 9bと同様の方法を用いて標題化合物を得た。

## 実施例 1a

20 2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン  
(+)-ピナンジオール エステル

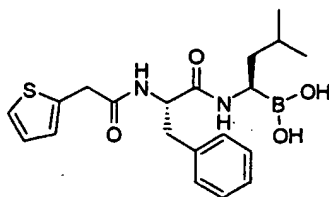


製造例 9 b で得られた 2-チエニルアセチル- (S)-フェニルアラニン (0.15 g) に製造例 4 a で得られた (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩 (0.20 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-1-水和物 (0.16 g)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩 (0.21 g)、ジメチルホルムアミド (5 mL)、N-メチルモルホリン (0.16 g) を順次加え、室温下に 4.5 時間攪拌した。反応溶液を 1 mol/L-塩酸に注ぎ、酢酸エチル抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物 (0.26 g) を油状物として得た

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.75 - 0.88 (m, 9H), 1.06 - 1.72 (m, 11H), 1.75 - 1.94 (m, 2H), 1.99 - 2.09 (m, 1H), 2.12 - 2.34 (m, 1H), 2.54 - 2.64 (m, 1H), 2.75 - 2.85 (m, 1H), 2.89 - 2.99 (m, 1H), 3.58 - 3.64 (m, 2H), 4.09 - 4.24 (m, 1H), 4.52 - 4.63 (m, 1H), 6.74 - 6.80 (m, 1H), 6.85 - 6.91 (m, 1H), 7.11 - 7.25 (m, 5H), 7.26 - 7.31 (m, 1H), 8.26 (bd, 1H,  $J = 7.8$  Hz), 8.58 (bd, 1H,  $J = 3.4$  Hz)

#### 実施例 1 b

2-チエニルアセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロロイシン



実施例 1 a で得られた 2-チエニルアセチル- (S)-フェニルアラニル-

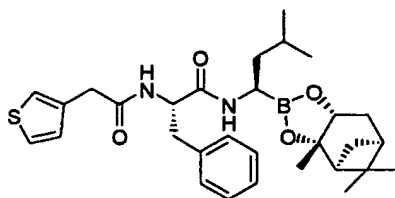
(R) - ボロロイシン (+) - ピナンジオール エステル (0.26 g) をアセトン (10 mL) に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム (0.32 g)、0.1 mol/L 酢酸アンモニウム水溶液 (8 mL) を加え、室温下に4時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液中のアセトンを減圧留去した後、酢酸エチルを加えて抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣を分取用薄層シリカゲルクロマトグラフィーにて精製した後、エーテル-ヘキサンから結晶化し、濾取、減圧乾燥し、標題化合物 (24.8 mg) を得た (収率13%)。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) δ : 0.70 - 0.90 (m, 6H), 1.12 - 1.65 (m, 3H),  
 10 2.57 - 2.63 (m, 1H), 2.84 (dd, 1H, J = 9.3 Hz, 13.7 Hz), 3.01 (dd, 1H, J = 5.4 Hz, 13.7 Hz), 3.49 - 3.68 (m, 2H), 4.59 - 4.65 (m, 1H), 6.67 - 6.80 (m, 1H), 6.82 - 6.91 (m, 1H), 7.07 - 7.30 (m, 5H), 7.33 - 7.43 (m, 1H), 8.29 - 8.43 (bm, 1H), 8.53 - 8.71 (bm, 1H)  
 MS (ESI) m/z 385 (M + H - H<sub>2</sub>O)<sup>+</sup>

15

#### 実施例 2a

3-チエニルアセチル- (S) - フェニルアラニル- (R) - ボロロイシン (+) - ピナンジオール エステル



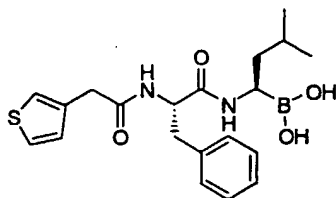
20 製造例10bで得られた3-チエニルアセチル- (S) - フェニルアラニンと製造例4aで得られた(R) - ボロロイシン (+) - ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1aと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) δ : 0.75 - 0.87 (m, 9H), 1.02 - 1.74 (m, 11H),  
 1.77 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 2.11 (m, 1H), 2.14 - 2.34 (m, 1H), 2.54  
 25 - 2.67 (m, 1H), 2.71 - 2.85 (m, 1H), 2.89 - 3.10 (m, 1H), 3.40 (s,

2H ), 4.11 - 4.30 ( m, 1H ), 4.42 - 4.65 ( m, 1H ), 6.85 ( d, 1H,  $J = 4.9$  Hz ), 7.04 - 7.08 ( m, 1H ), 7.13 - 7.27 ( m, 5H ), 7.33 - 7.39 ( m, 1H ), 7.76 - 8.66 ( bm, 2H )

## 5 実施例 2 b

3-チエニルアセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロロイシン



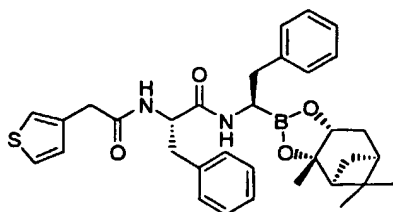
実施例2aで得られた3-チエニルアセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステルを原料に用いて実施例1bと同様に合成を行ない、  
10 標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 0.70 - 0.90 ( m, 6H ), 1.13 - 1.65 ( m, 3H ), 2.57 - 2.64 ( m, 1H ), 2.83 ( dd, 1H,  $J = 9.3$  Hz, 13.7 Hz ), 3.01 ( dd, 1H,  $J = 4.9$  Hz, 13.2 Hz ), 3.29 - 3.46 ( m, 2H ), 4.58 - 4.70 ( m, 1H ), 6.79 ( d, 1H,  $J = 4.9$  Hz ), 7.00 ( bs, 1H ), 7.09 - 7.28 ( m, 5H ), 7.33  
15 ( dd, 1H,  $J = 2.9$  Hz, 4.9 Hz ), 8.23 - 8.35 ( bm, 1H ), 8.56 - 8.71 ( bm, 1H )

MS ( ESI )  $m/z$  385 (  $M + H - H_2O$  )<sup>+</sup>

## 実施例 3 a

20 3-チエニルアセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル

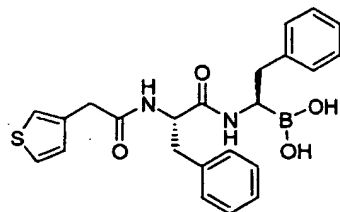


製造例10bで得られた3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニンと製造例4bで得られた(R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1aと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ : 0.80 ( s, 3H ), 1.06 - 1.39 ( m, 7H ), 1.61 - 1.95 ( m, 3H ), 2.13 - 2.34 ( m, 2H ), 2.55 - 2.97 ( m, 5H ), 3.43 ( s, 2H ), 4.08 - 4.26 ( m, 1H ), 4.53 - 4.67 ( m, 1H ), 6.83 ( d, 1H, J = 4.9 Hz ), 7.01 - 7.38 ( m, 12H ), 8.21 ( bd, 1H, J = 8.8 Hz ), 8.62 - 8.76 ( bm, 1H )

#### 10 実施例 3b

3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン

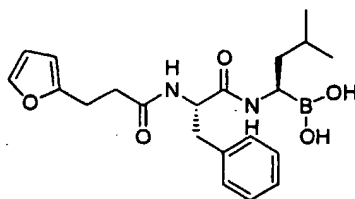


実施例3aで得られた3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステルを原料に用いて実施例1bと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ : 2.63 - 3.44 ( m, 7H ), 4.40 - 4.75 ( m, 1H ), 6.76 ( d, 1H, J = 4.9 Hz ), 6.96 ( bs, 1H ), 6.97 - 7.29 ( m, 10H ), 7.32 ( dd, 1H, J = 2.9 Hz, 4.9 Hz ), 8.21 - 8.34 ( bm, 1H, ), 8.55 - 8.79 ( bm, 0.5H )

#### 実施例 4

3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

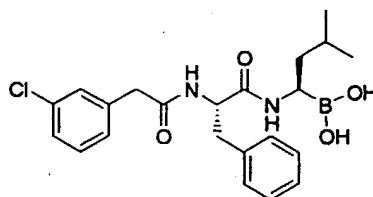


製造例18で得られた3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェニルアラニンと製造例4aで得られた(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1a, 1bと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

- 5  $^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 0.67 - 0.91 ( m, 6H ), 1.07 - 1.67 ( m, 3H ), 2.24 - 2.42 ( m, 2H ), 2.54 - 3.10 ( m, 5H ), 4.41 - 4.73 ( m, 1H ), 5.85 - 5.99 ( m, 1H ); 6.21 - 6.32 ( m, 1H ), 7.08 - 7.35 ( m, 5H ), 7.35 - 7.46 ( m, 1H ), 7.96 - 8.66 ( bm, 2H )

## 10 実施例 5

(3-クロロフェニル) アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

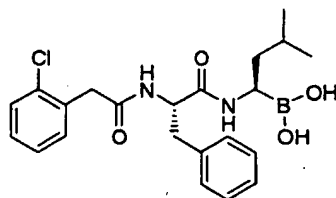


- 15 製造例14で得られた(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニンと製造例4aで得られた(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1a, 1bと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 0.70 - 0.91 ( m, 6H ), 1.12 - 1.67 ( m, 3H ), 2.58 - 2.69 ( m, 1H ), 2.69 - 3.10 ( m, 2H ), 3.28 - 3.53 ( m, 2H ), 4.41 - 4.71 ( m, 1H ), 6.92 - 7.30 ( m, 9H ), 8.34 - 8.72 ( bm, 2H )

## 20 実施例 6

(2-クロロフェニル) アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

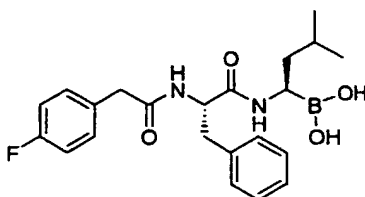


製造例15で得られた(2-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニンと製造例4aで得られた(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1a, 1bと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

- 5  $^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 0.83 ( bd, 6H,  $J$  = 6.3 Hz ), 1.15 - 1.66 ( m, 3H ), 2.61 - 2.70 ( m, 1H ), 2.85 ( dd, 1H,  $J$  = 8.8 Hz, 14.2 Hz ), 3.05 ( dd, 1H,  $J$  = 6.3 Hz, 13.7 Hz ), 3.53 ( bs, 2H ), 4.63 - 4.74 ( m, 1H ), 6.98 - 7.38 ( m, 9H ), 8.31 - 8.41 ( bm, 1H ), 8.56 - 8.69 ( bm, 1H )

#### 10 実施例 7

(4-フルオロフェニル) アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン



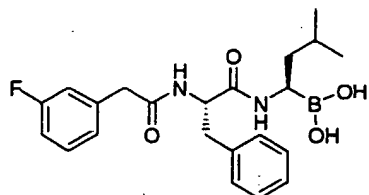
- 15 製造例16で得られた(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニンと製造例4aで得られた(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1a, 1bと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

- $^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 0.70 - 0.89 ( m, 6H ), 1.08 - 1.65 ( m, 3H ), 2.57 - 2.71 ( m, 1H ), 2.82 ( dd, 1H,  $J$  = 9.7 Hz, 13.7 Hz ), 3.03 ( dd, 1H,  $J$  = 5.4 Hz, 15.1 Hz ), 3.30 ( d, 1H,  $J$  = 14.6 Hz ), 3.41 ( d, 1H,  $J$  = 14.2 Hz ), 4.57 - 4.71 ( m, 1H ), 6.67 - 7.28 ( m, 9H ), 8.28 - 8.42 ( bm, 1H ), 8.55 - 8.72 ( bm, 1H )



## 実施例 8

(3-フルオロフェニル) アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロロイシン

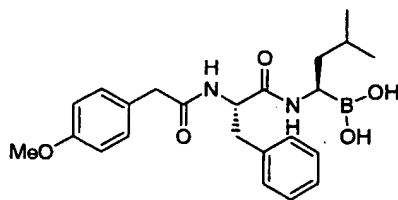


- 5 製造例17で得られた(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニンと製造例4aで得られた(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1a, 1bと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 0.72 - 0.91 ( m, 6H ), 1.13 - 1.64 ( m, 3H ), 2.58 - 2.69 ( m, 1H ), 2.83 ( dd, 1H,  $J$  = 9.8 Hz, 13.7 Hz ), 3.03 ( dd, 1H,  $J$  = 5.4 Hz, 12.7 Hz ), 3.34 ( d, 1H,  $J$  = 14.1 Hz ), 3.45 ( d, 1H,  $J$  = 14.2 Hz ), 4.58 - 4.70 ( m, 1H ), 6.79 - 7.30 ( m, 9H ), 8.41 ( bd, 1H,  $J$  = 7.3 Hz ), 8.66 ( bs, 1H )

## 実施例 9

- 15 (4-メトキシフェニル) アセチル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロロイシン



- 20 製造例11bで得られた(4-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニンと製造例4aで得られた(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1a, 1bと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

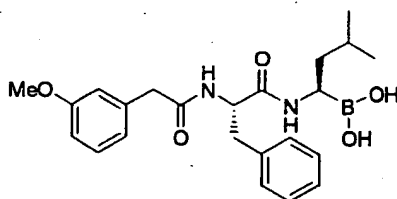
$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 0.54 - 0.98 ( m, 6H ), 0.98 - 2.09 ( m, 3H ), 2.66 - 2.86 ( m, 1H ), 2.85 - 4.56 ( m, 5H ), 3.70 ( s, 3H ), 6.68 - 6.82

( m, 2H ), 6.88 - 7.08 ( m, 2H ), 7.08 - 7.28 ( m, 5H ), 7.55 - 8.27 ( bm, 2H )

MS ( ESI ) m / z 425 ( M - H )<sup>-</sup>

## 5 実施例 10

(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

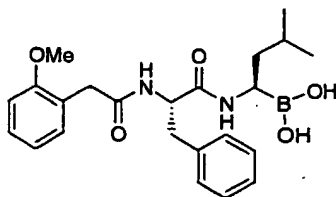


製造例12で得られた(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニンと製造例4aで得られた(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1a, 1bと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ : 0.81 ( bd, 6H, J = 6.3 Hz ), 1.12 - 1.66 ( m, 3H ), 2.57 - 2.68 ( m, 1H ), 2.83 ( dd, 1H, J = 8.8 Hz, 13.2 Hz ), 3.00 ( dd, 1H, J = 4.9 Hz, 13.7 Hz ), 3.14 - 3.44 ( m, 2H ), 3.67 - 3.70 ( m, 3H ), 4.55 - 4.71 ( m, 1H ), 6.65 - 6.78 ( m, 3H ), 7.03 - 7.27 ( m, 6H ), 8.05 - 8.69 ( bm, 2H )

## 実施例 11

(2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン



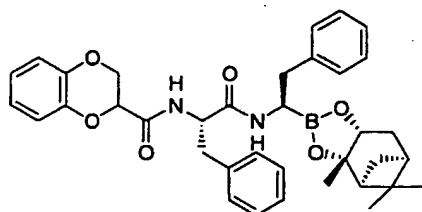
製造例13で得られた(2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニンと製造

例4aで得られた(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1a, 1bと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR ( DMSO -  $d_6$  )  $\delta$  : 0.82 ( bd, 6H,  $J$  = 6.3 Hz ), 1.15 - 1.65 ( m, 3H ), 2.59 - 2.69 ( m, 1H ), 2.85 ( dd, 1H,  $J$  = 9.3 Hz, 13.7 Hz ), 3.01 ( dd, 1H,  $J$  = 4.9 Hz, 13.2 Hz ), 3.35 ( s, 2H ), 3.65 - 3.67 ( m, 3H ), 4.60 - 4.71 ( m, 1H ), 6.72 - 6.94 ( m, 3H ), 7.11 - 7.27 ( m, 6H ), 8.01 - 8.10 ( bm, 1H ), 8.58 ( bs, 1H )

#### 実施例 12a

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボニル- (S)-フェニルアラニル- (R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル



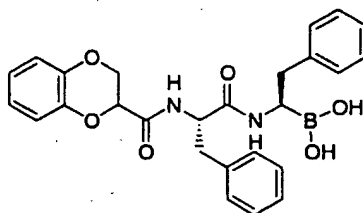
製造例19bで得られた2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボニル- (S)-フェニルアラニンと製造例4bで得られた(R)-ボロフェニルアラニン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例1aと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 0.83 ( s, 1.5H ), 0.86 ( s, 1.5H ), 1.15 ( d, 0.5H,  $J$  = 10.0 Hz ), 1.19 ( d, 0.5H,  $J$  = 10.0 Hz ), 1.80 - 1.95 ( m, 2H ), 1.95 - 2.03 ( m, 1H ), 2.15 - 2.20 ( m, 1H ), 2.31 - 2.40 ( m, 1H ), 2.63 - 2.74 ( m, 1H ), 2.85 - 3.07 ( m, 2.5H ), 3.12 - 3.27 ( m, 1.5H ), 3.93 ( dd, 0.5H,  $J$  = 7.9 Hz, 11.8 Hz ), 4.02 ( dd, 1H,  $J$  = 7.0 Hz, 11.6 Hz ), 4.30 - 4.42 ( m, 2H ), 4.54 - 4.70 ( m, 2H ), 5.74 - 5.79 ( m, 0.5H ), 5.92 - 5.96 ( m, 0.5H ), 6.80 - 7.00 ( m, 5H ), 7.01 - 7.32 ( m, 10H )

MS ( ESI )  $m/z$  607 (  $M - H$  )<sup>-</sup>

## 実施例 12b

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン



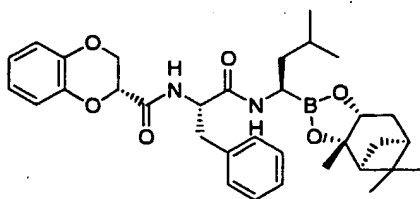
5

実施例 12a で得られた 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラニン (+)-ビナンジオール エステルを原料に用いて実施例 1b と同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

- 10  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 2.70 - 3.20 (m, 5H), 3.75 - 4.20 (m, 3H), 4.50 - 4.80 (m, 3H), 6.65 - 7.30 (m, 14H)  
 MS (ESI) m/z 473 (M-H)<sup>-</sup>

## 実施例 13a

- 15 (2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ビナンジオール エステル



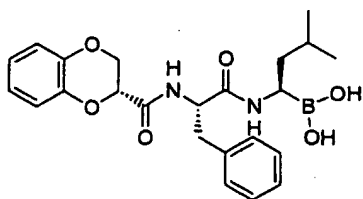
- 20 製造例 20b で得られた (2R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニン (0.60 g) に製造例 4a で得られた (R)-ボロロイシン (+)-ビナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩 (0.70 g)、1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物

(0.56 g)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド・塩酸塩(0.71 g)、ジメチルホルムアミド(5 mL)、N-メチルモルホリン(0.56 g)を順次加え、室温下に13時間攪拌した。反応溶液を酢酸エチルで希釈した後、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物(0.85 g)を無色アモルファスとして得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.78 - 0.86 (m, 9H), 1.19 (d, 1H,  $J = 10.7$  Hz), 1.24 - 1.40 (m, 9H), 1.81 (brd, 1H,  $J = 14.6$  Hz), 1.89 (brs, 1H), 2.00 (t, 1H,  $J = 5.4$  Hz), 2.15 - 2.23 (m, 1H), 2.28 - 2.35 (m, 1H), 3.00 - 3.07 (m, 1H), 3.05 (dd, 1H,  $J = 13.7$  Hz, 7.8 Hz), 3.20 (dd, 1H,  $J = 13.7$  Hz, 5.9 Hz), 4.15 (dd, 1H,  $J = 11.5$  Hz, 7.0 Hz), 4.29 (dd, 1H,  $J = 8.8$  Hz, 1.9 Hz), 4.47 (dd, 1H,  $J = 11.5$  Hz, 2.7 Hz), 4.60 - 4.67 (m, 2H), 5.69 (brs, 1H), 6.85 - 6.90 (m, 4H), 7.13 (brs, 1H), 7.20 - 7.32 (m, 6H)

### 実施例 13b

(2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジ옥シン-2-カルボニル-  
(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン



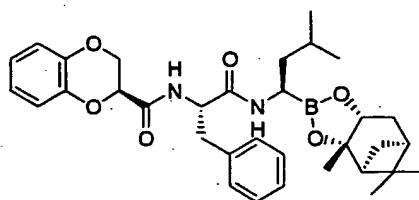
実施例 13a で得られた (2R)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル(0.10 g) およびフェニルボラン酸(0.21 g) のアセトニトリル(2 mL)-水(0.5 mL) 混液を 90°C で 2 時間

加熱した。反応液を減圧下で濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製して、標題化合物 (0.057 g) を無色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( DMSO - d<sub>6</sub> ) δ : 0.72 - 0.90 ( m, 6H ), 1.10 - 1.40 ( m, 2H ), 1.48 - 1.59 ( m, 1H ), 2.64 ( brs, 1H ), 2.80 - 2.95 ( m, 1H ), 3.02 - 3.15 ( m, 1H ), 3.80 - 3.90 ( m, 1H ), 4.10 - 4.20 ( m, 1H ), 4.65 - 4.71 ( m, 2H ), 6.78 - 6.92 ( m, 4H ), 7.15 - 7.30 ( m, 5H ), 8.62 ( brs, 1H )

#### 実施例 14 a

(2S) - 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボニル-  
(S) - フェニルアラニル- (R) - ボロロイシン (+) - ピナンジオール  
エステル

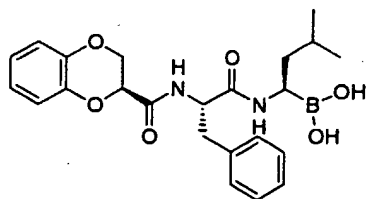


製造例21bで得られた(2S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニンと製造例4aで得られた(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例13aと同様に合成を行ない、標題化合物を得た。

<sup>1</sup>H - NMR ( CDCl<sub>3</sub> ) δ : 0.83 - 0.88 ( m, 9H ), 1.22 ( d, 1H, J = 10.7 Hz ), 1.29 ( s, 3H ), 1.30 ( m, 1H ), 1.34 - 1.50 ( m, 5H ), 1.85 ( brd, 1H, J = 14.6 Hz ), 1.92 ( brs, 1H ), 2.04 ( t, 1H, J = 5.4 Hz ), 2.17 - 2.23 ( m, 1H ), 2.32 - 2.38 ( m, 1H ), 3.00 - 3.02 ( m, 2H ), 3.12 - 3.16 ( m, 1H ), 4.05 ( dd, 1H, J = 11.2 Hz, 6.8Hz ), 4.33 ( d, 1H, J = 8.8 Hz ), 4.40 ( dd, 1H, J = 11.2 Hz, 2.9 Hz ), 4.62 - 4.69 ( m, 2H ), 5.84 ( brs, 1H ), 6.85 - 6.95 ( m, 4H ), 7.09 - 7.13 ( m, 2H ), 7.18 - 7.23 ( m, 4H )

#### 25 実施例 14 b

(2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-  
(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン

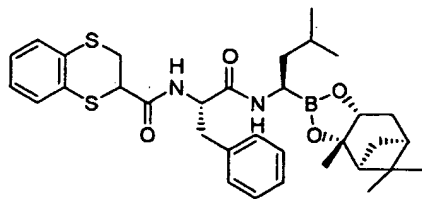


実施例 14a で得られた (2S)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキ  
シン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン  
(+)-ピナンジオール エステルを原料に用いて実施例 13b と同様に合成を  
行ない、標題化合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 0.82 (d, 6H,  $J$  = 6.8 Hz), 1.21 - 1.29 (m, 1H), 1.30 - 1.38 (m, 1H), 1.55 - 1.64 (m, 1H), 2.68 (brs, 1H),  
2.85 - 2.91 (m, 1H), 2.97 - 3.03 (m, 1H), 4.01 (dd, 1H,  $J$  = 11.7 Hz, 5.9 Hz), 4.15 (dd, 1H,  $J$  = 11.7 Hz, 2.4 Hz), 4.65 - 4.75 (m, 2H), 6.80 - 7.12 (m, 9H), 8.10 (brd, 1H,  $J$  = 8.3 Hz), 8.73 (brs, 1H)

#### 実施例 15a

2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾベンゾジチン-2-カルボニル-(S)-  
フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル



製造例 22 で得られた 2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジチン-2-カルボニル-(S)-  
フェニルアラニンと製造例 4a で得られた (R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール  
エステル トリフルオロ酢酸塩を原料に用いて実施例 1a と同様に合成を行ない、標題化  
合物のジアステレオ混合物を得た。

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 0.85 (m, 9H), 1.28 (s, 3H), 1.42 (s, 3H),

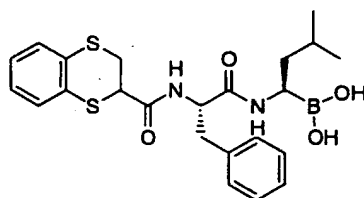
1.72 ( m, 1H ), 1.89 ( m, 1H ), 2.00 ( m, 2H ), 2.18 ( m, 1H ), 2.31 ( m, 1H ), 3.04 ( m, 2H ), 3.19 ( m, 1H ), 4.14 ( m, 1H ), 4.27 ( m, 1H ), 4.46 ( m, 1H ), 4.64 ( m, 2H ), 5.69 ( m, 1H ), 6.87 ( m, 4H ), 7.26 ( m, 5H )

5  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 0.82 ( m, 9H ), 1.29 ( s, 3H ), 1.43 ( s, 3H ), 1.87 ( m, 1H ), 1.92 ( m, 1H ), 2.03 ( m, 2H ), 2.20 ( m, 1H ), 2.34 ( m, 1H ), 3.02 ( m, 2H ), 3.17 ( m, 1H ), 4.05 ( m, 1H ), 4.25 ( m, 1H ), 4.40 ( m, 1H ), 4.51 ( m, 2H ), 5.84 ( m, 1H ), 6.90 ( m, 4H ), 7.20 ( m, 5H )

10

# 実施例 15 b

2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ビナンジオール エステル



15 実施例 15 a で得られた 2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ビナンジオール エステルを原料に用いて実施例 1 b と同様に合成を行ない、標題化合物のジアステレオ混合物を得た。

20  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  )  $\delta$  : 0.79 ( m, 6H ), 1.22 ( m, 1H ), 1.31 ( m, 1H ), 1.53 ( m, 1H ), 2.63 ( m, 1H ), 2.85 ( m, 1H ), 3.18 ( m, 1H ), 3.88 ( m, 1H ), 4.18 ( m, 1H ), 4.65 ( m, 2H ), 6.81 ( m, 4H ), 7.24 ( m, 5H ), 8.30 ( m, 1H ), 8.62 ( m, 1H )

25  $^1\text{H}$  - NMR (  $\text{DMSO}-d_6$  )  $\delta$  : 0.76 ( m, 6H ), 1.21 ( m, 1H ), 1.30 ( m, 1H ), 1.51 ( m, 1H ), 2.63 ( m, 1H ), 2.85 ( m, 1H ), 2.89 ( m, 1H ), 3.96 ( m, 1H ), 4.17 ( m, 1H ), 4.81 ( m, 2H ), 6.80 - 7.24 ( m, 9H ), 8.21 ( m,



1H ), 8.63 ( m, 1H )

次に本発明の化合物の薬理効果について述べる。

5

#### (1) プロテアソーム阻害作用

ウシ由来プロテアソームおよびヒト由来プロテアソーム阻害作用の測定

10      ウシ免疫型プロテアソームはウシの脾臓から精製し、ウシ構成型プロテアソームはウシの腎臓から精製した。

ヒト免疫型プロテアソームはIFN- $\gamma$ 刺激したJ111細胞から精製し、ヒト構成型プロテアソームは無刺激のJ111細胞から精製した。

15      各プロテアソームは、0.5～1.0 U/mLの濃度になるように反応緩衝液(20mmol/L Tris-HCl(pH7.5)+1mmol/L DTT)で希釈して使用した。キモトリプシン様活性の測定にはSuc-LLVY-MCAを基質として使用した。上述の蛍光標識基質は、ペプチド研究所より購入した。

20      初めに、化合物のDMSO溶液を96穴プレート(U底)に1  $\mu$ L/wellずつ分注した。そこへ、プロテアソーム溶液(0.5～1.0 U/mL)を89  $\mu$ L/wellずつ分注して、プレートミキサーで混合した後、37℃で1時間インキュベートした。続いて基質(200  $\mu$ mol/LのSuc-LLVY-MCA)を10  $\mu$ L/wellずつ分注し、プレートミキサーで混合した後、37℃で1時間インキュベートした。最後に10%SDS溶液を100  $\mu$ L/wellずつ分注して反応を停止させた後、マイクロプレートリーダー(Wallac Arvo 1420)で $\lambda_{ex}$ =  
25      355nm、 $\lambda_{em}$ =460nmにおける蛍光強度を測定した。測定した蛍光強度を基に、次式でプロテアソーム阻害率を計算した。

$$\text{阻害率}(\%) = \left(1 - \frac{T-B}{C-B}\right) \times 100$$

Tは試料溶液、Bはブランク溶液、Cはコントロール溶液の蛍光強度をそれぞれ示す。

- 5 得られたウシ由来プロテアソーム、ヒト由来プロテアソームの阻害作用を表1に示す。

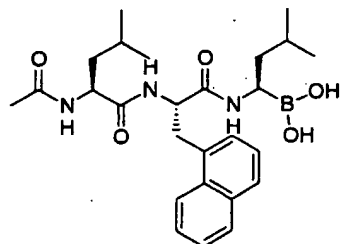
表1

単位 IC<sub>50</sub> ( ng / mL )

10		ウシ脾臓	ウシ腎臓	ヒト	ヒト
		( 免疫型 )	( 構成型 )	免疫型	構成型
	MG - 304 ( WO 96 / 13266 )	3.0	3.7	2.2	2.1
	実施例 1 2 a	0.8	3.1	0.49	1.7
	実施例 1 b	0.63	1.5	0.57	0.56
15	実施例 2 b	0.70	1.6	0.36	0.33
	実施例 4	1.5	2.1	0.69	0.50
	実施例 5	0.98	1.9	0.32	0.38
	実施例 6	1.7	3.1	0.69	0.56
	実施例 7	2.0	3.7	1.1	1.1
20	実施例 8	2.2	3.7	0.73	0.79
	実施例 1 0	1.5	1.9	0.74	0.69
	実施例 1 1	2.6	4.9	2.1	1.4
	実施例 1 2 b	0.048	0.34	0.56	1.5
	実施例 1 3 b	1.5	2.3	0.88	0.73
25	実施例 1 4 b	1.6	2.4	0.86	0.68
	実施例 1 5 b	2.6	2.1	1.0	1.2

MG - 304 :

N-アセチル- (S) -ロイシル- (S) - $\beta$ - (1-ナフチル) アラニル-  
(R) -ボロロイシン



5

## (2) IBD (炎症性腸疾患) に対する作用

ラット TNBS 大腸炎モデルは炎症性腸疾患治療薬の研究によく用いられる動物モデルの一つである (G. P. Morris et. al., *Gastroenterology*, 1989, 96, 795-  
10 803, B. Zingarelli et. al., *Agents Actions*, 1993, 39, 150-156)。

モデルは2日間絶食した7週齢のSD系雄性ラットに、トリニトロベンゼンスルホン酸 (80mg/mL) の50%エタノール溶液 0.25mL を経肛門的に注腸して作製した。

15 実施例 2 b、1 2 a、1 2 b記載化合物は 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム+0.01%Tween80+0.5%DMSO 水溶液を基剤とする懸濁液とし、TNBS 注腸の前日より1日1回7日間注腸投与した。基剤のみを同様に投与した群をコントロール群とした。

20 治療薬としての有効性を判断するため、炎症性腸疾患の治療に用いられている免疫抑制剤アザチオプリンを対照薬物として評価した。アザチオプリンは 0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム+0.01%Tween80+0.5%DMSO 水溶液を基剤とする懸濁液とし、TNBS 注腸の前日より1日1回7日間経口投与した。

投与終了の翌日にラットを解剖して大腸を摘出し、大腸炎の重症度を肉眼的に評価したところ、実施例 2 b、1 2 a、1 2 b 記載化合物、アザチオプリンとも症状を改善したが、実施例 2 b、1 2 a、1 2 b 記載化合物の改善効果の方がアザチオプリンよりも優れていた。

5

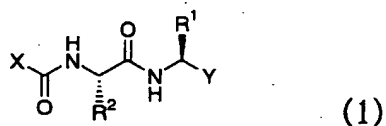
#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、プロテアソーム阻害作用を有する新規なアミノボラン酸誘導体が得られる。プロテアソーム阻害作用を有する化合物は、免疫抑制剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤、自己免疫疾患治療剤、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病）などの慢性炎症性疾患治療剤、抗がん剤、神経変性疾患治療剤として有用である。

10

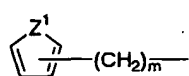
## 請 求 の 範 囲

## 1. 一般式 (1)

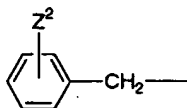


5

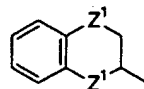
[式中、Xは一般式 (2)、(3)、または (4)



(2)



(3)



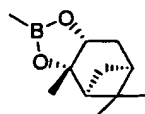
(4)

10

を有する基であり、Yは式 (5)、または式 (6)



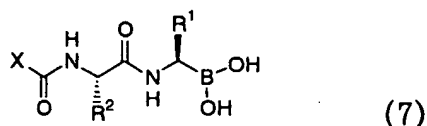
(5)



(6)

15 を有する基であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、C 3～C 6 アルキル基またはフェニルC 1～C 6 アルキル基であり、Z<sup>1</sup>は酸素原子または硫黄原子であり、Z<sup>2</sup>は水素原子、メトキシ基、ハロゲンであり、mは1または2である]で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

## 20 2. 一般式 (7)



〔式中、X、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は前述した意義を有する〕で表される請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

5

3. 一般式(7)〔式中、Xは一般式(2)であり、一般式(2)は2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-(2-チエニル)エチル基、2-(3-チエニル)エチル基または2-(2-フリル)エチル基であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、ブチル基、イソブチル基、プロピル基、イソプロピル基またはベンジル基を示す〕で表される、  
10 請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

4. 一般式(7)〔式中、Xは一般式(3)であり、一般式(3)はフェニルメチル基、2-クロロフェニルメチル基、3-クロロフェニルメチル基、4-クロロフェニルメチル基、2-フルオロフェニルメチル基、3-フルオロフェニルメチル基、4-フルオロフェニルメチル基、2-メトキシフェニルメチル基、3-メトキシフェニルメチル基または4-メトキシフェニルメチル基であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、ブチル基、イソブチル基、プロピル基、イソプロピル基またはベンジル基を示す〕で表される、請求項2記載の化合物またはその  
15 薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。  
20

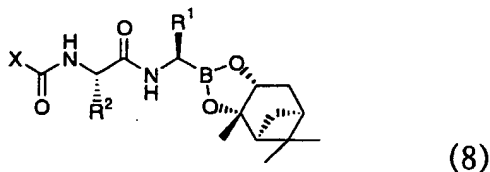
5. 一般式(7)〔式中、Xは一般式(4)であり、Z<sup>1</sup>は酸素原子または硫黄原子であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、ブチル基、イソブチル基、プロピル基、イソプロピル基またはベンジル基を示す〕で表される、請求項2記載の  
25 化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

6. 一般式 (7) [式中、Xは2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、  
2-(2-フリル)エチル基、2-クロロフェニルメチル基、3-クロロフェニ  
ルメチル基、3-フルオロフェニルメチル基、4-フルオロフェニルメチル基、  
2-メトキシフェニルメチル基、3-メトキシフェニルメチル基、2, 3-ジヒ  
5 ドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-イル基または2, 3-ジヒドロ-1, 4  
-ベンゾジチイン-2-イル基であり、であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異な  
って、ブチル基、イソブチル基、プロピル基、イソプロピル基またはベンジル基  
を示す]で表される、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩も  
しくはその水和物。

10

7. 2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン、3-チエニ  
ルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン、3-(2-フリル)プロピオニ  
ル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン、(2-クロロフェニル)アセチル-(S)  
-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン、(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニ  
15 ルアラニル-(R)-ボロロイシン、(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラ  
ニル-(R)-ボロロイシン、(4-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル  
-(R)-ボロロイシン、(2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-  
ボロロイシン、(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイ  
シン、2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニ  
20 ル-(R)-ボロフェニルアラニン、(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシン-2-  
カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン、(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4  
-ベンゾジオキシン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシンま  
たは2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチイン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル  
-  
25 (R)-ボロロイシンである、請求項2記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩も  
しくはその水和物。

8. 一般式 (8)



〔式中、X、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は請求項1で定義したものと同一である〕で表される、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

5

9. 一般式(8)〔式中、Xは一般式(2)であり、一般式(2)は2-チエニルメチル基、3-チエニルメチル基、2-フリルメチル基、3-フリルメチル基、2-(2-チエニル)エチル基、2-(3-チエニル)エチル基または2-(2-フリル)エチル基であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、ブチル基、イソブチル基、プロピル基、イソプロピル基またはベンジル基を示す〕で表される、請求項8記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

10

10. 一般式(8)〔式中、Xは一般式(3)であり、一般式(3)はフェニルメチル基、2-クロロフェニルメチル基、3-クロロフェニルメチル基、4-クロロフェニルメチル基、2-フルオロフェニルメチル基、3-フルオロフェニルメチル基、4-フルオロフェニルメチル基、2-メトキシフェニルメチル基、3-メトキシフェニルメチル基または4-メトキシフェニルメチル基であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、ブチル基、イソブチル基、プロピル基、イソプロピル基またはベンジル基を示す〕で表される、請求項8記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

15

20

11. 一般式(8)〔式中、Xは一般式(4)であり、Z<sup>1</sup>は酸素原子または硫黄原子であり、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は同一または異なって、ブチル基、イソブチル基、プロピル基、イソプロピル基またはベンジル基を示す〕で表される、請求項8記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

25



12. 2-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピ  
ナンジオール エステル、3-チエニルアセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロ  
ロイシン (+)-ピナンジオール エステル、3-(2-フリル)プロピオニル-(S)-フェ  
ニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル、(2-クロロフェニ  
5 ル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エ  
ステル、(3-クロロフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン  
(+)-ピナンジオール エステル、(3-フルオロフェニル)アセチル-(S)-フェニルア  
ラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル、(4-フルオロフェニル)  
アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エス  
10 テル、(2-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン  
(+)-ピナンジオール エステル、(3-メトキシフェニル)アセチル-(S)-フェニルアラ  
ニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステル、2, 3-ジヒドロ-1, 4-  
ベンゾジオキシニン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロフェニルアラ  
ニン (+)-ピナンジオール エステル、(S)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシ  
15 ン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオ  
ール エステル、(R)-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシニン-2-カルボニル-  
(S)-フェニルアラニル-(R)-ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステルまたは2,  
3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジチニン-2-カルボニル-(S)-フェニルアラニル-(R)-  
ボロロイシン (+)-ピナンジオール エステルである、請求項8記載の化合物またはそ  
20 の薬学的に許容しうる塩もしくはその水和物。

13. 請求項1に記載の一般式(1)で表される化合物またはその薬学的に許容  
しうる塩を有効成分とし、必要によって製剤上許容される医薬品添加物を配合し  
てなる、プロテアソーム阻害薬。

14. 請求項2に記載の一般式(7)、または請求項8に記載の一般式(8)で  
表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分とし、必要によって  
製剤上許容される医薬品添加物を配合してなる、プロテアソーム阻害薬。

15. 請求項7、または請求項12に記載の化合物またはその薬学的に許容する塩を有効成分とし、必要によって製剤上許容される医薬品添加物を配合してなる、プロテアソーム阻害薬。
- 5 16. 炎症性腸疾患の治療薬または予防薬である、請求項13記載のプロテアソーム阻害薬。

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

Int.Cl.<sup>7</sup> C07F5/02, A61K31/69, A61P1/04, 25/00, 29/00, 35/00,  
37/02, 37/06, 37/08, 43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

**B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07F5/02, A61K31/69, A61P1/04, 25/00, 29/00, 35/00,  
37/02, 37/06, 37/08, 43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	US 6083903 A (LeukoSite, Inc.), 04 July, 2000 (04.07.00), Claims; column 2, line 60 to column 15, line 47 (particularly, column 8, line 44 to column 9, line 5); examples & WO 96/13266 A1                      & AU 9641398 A & ZA 9509119 A                      & NO 9701929 A & FI 9701746 A                      & EP 788360 A1 & TW 318850 A                      & KR 97706824 A & JP 10-510245 A                      & MX 9703063 A1 & NZ 296717 A                      & NZ 337211 A & CN 1168633 A	1-4, 6-10, 12-16 5, 11

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 03 December, 2002 (03.12.02)	Date of mailing of the international search report 17 December, 2002 (17.12.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.<sup>7</sup> C07F5/02, A61K31/69, A61P1/04, 25/00, 29/00, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int Cl.<sup>7</sup> C07F5/02, A61K31/69, A61P1/04, 25/00, 29/00, 35/00, 37/02, 37/06, 37/08, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CAOLD (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 6083903 A (LeukoSite, Inc.) 2000.07.04 特許請求の範囲, 第2欄第60行-第15欄第47行 (特に第8欄第44行-第9欄第5行), 実施例	1-4, 6-10, 12-16
A	&WO 96/13266 A1 &AU 9641398 A &ZA 9509119 A &NO 9701929 A &FI 9701746 A &EP 788360 A1 &TW 318850 A &KR 97706824 A &JP 10-510245 A &MX 9703063 A1 &NZ 296717 A &NZ 337211 A &CN 1168633 A	5, 11

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

03.12.02

国際調査報告の発送日

17.12.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志



4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443